مركز تعريب العلوم الصحية

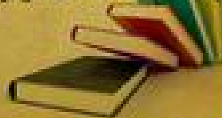
دليل المراجعة في الكيمياء الحيوية الطبية

تأليف

د. بن جرينشتاين و د. آدم جرينشتاين

ترجمة

د. يوسف بركات



سلسلة المناهج الطبية العربية



مركز تعريب العلوم الصحية

ACMLS ـ الكويت

دليل المراجعة في الكيميـــاء الحيــويــة

ترجمـة

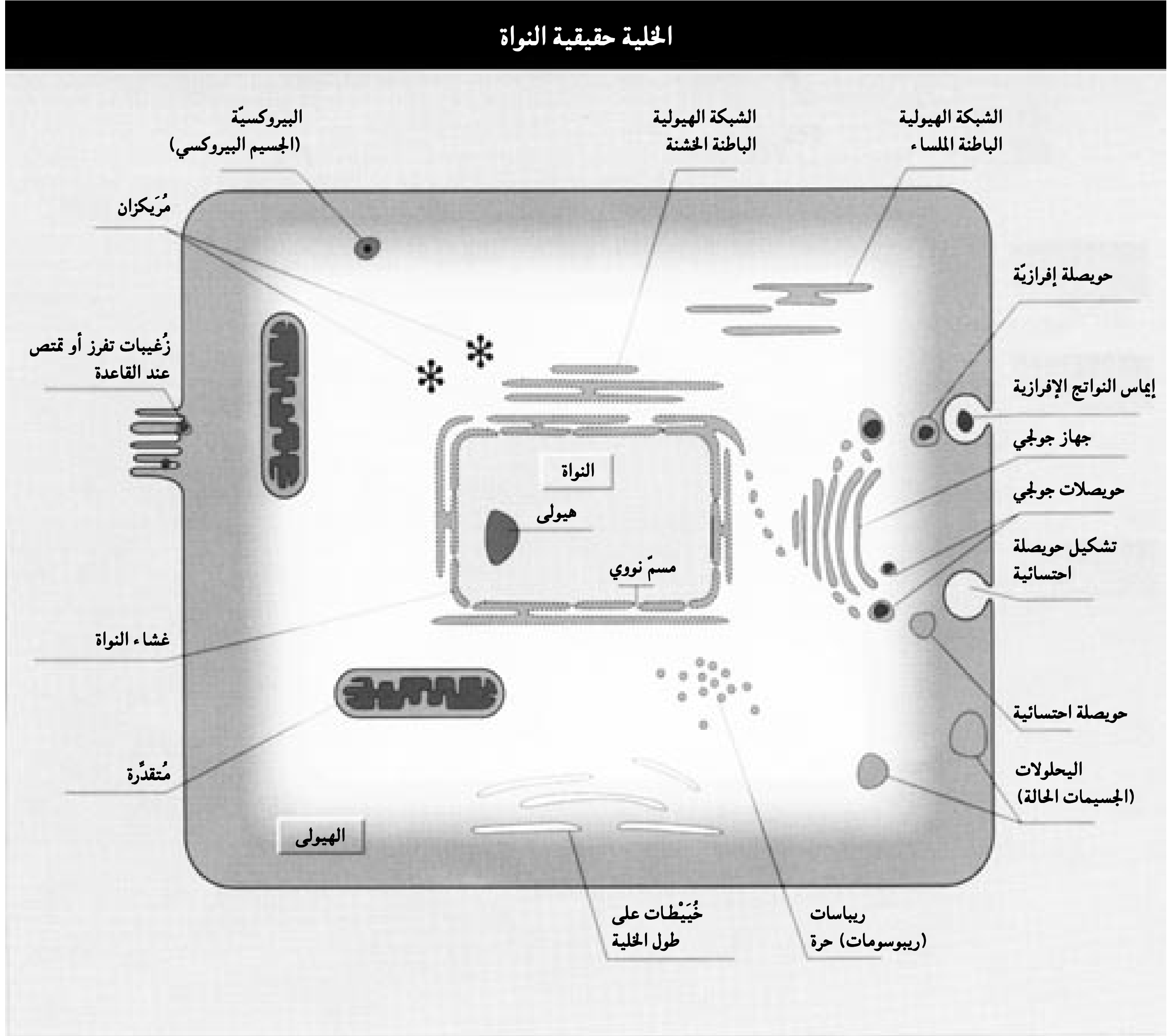
د. يوسف بركـات

مـراجعـة

مركز تعريب العلوم الصحية

سلسلـة المنـاهج الطبيـة العـربيـة

1 ـ الخلية حقيقية النواة



شكل 1-1

المقدمة :

يوجد في حقيقيات النواة نواة خلوية محاطة بغشاء وتضم بداخلها الكروموسومات التي تعتبر تجمعات منظمة من الجينات. ومن حقيقيات النوى هذه نذكر الطحالب (Algae) والأوالي (Protozoa) والفطريات (Fungi) والعفن الغروي (Slime mold) والنباتات والحيوانات. أما طليعيات النواة فهي كائنات حية أحاديّة الخلية تتضمن الجراثيم وتغيب من خلاياها النواة والعديد من العُضيّات الأخرى الموجودة في حقيقيات النواة.

حجم الخلية:

يتراوح قطر الخلية الحيوانية بين 10 و30 ميكرومتر. وهي بالغة الصغر لتسمح بالانتشار (Diffusion) ـ العملية التي تتوزع بوساطتها المذابات فيما يتوفر من حجم ـ ويحدد معدل الانتشار عادة مقاس الخلية. ولن تجد في معظم الخلايا منطقة فعالة استقلابياً أبعد من 10-25 ميكرومتر عن سطح الخلية. ويستغرق انتشار الأحماض الأمينية والببتيدات والسكريات لمسافة 2 سم عدة أيام. أما اجتيازها لقليل من الميكرومترات فلا يتطلب أكثر من ثوان. ولقد تم التغلب على هذه المشكلة في الكائنات متعددة الخلايا بوجود الدوران (Circulation).

البناء الداخلي للخلايا:

تحاط **نواة الخلية** بغشاءين: داخلي يحددها وخارجي يكون عادة متصلاً مع الشبكة الهيولية الباطنة. ويسمى هذا كله بالغلاف المحيط بالنواة (Perinuclear envelope) الذي يتصل فيه الحيز بين الغشاءين بتجويف الشبكة الهيوليّة الباطنة. ويلتحم الغشاءان في عدة نقاط على سطح النواة مما يقود إلى تشكل المسام النووية (Nuclear pores) التي قد تساهم في توصيل المواد بين النواة والهيولى. يتركز معظم محتوى الخلية من الحمض الريبي النووي منقوص الأكسجين (الدنا DNA) في النواة على شكل معقد مع البروتينات يدعى الكروماتين. ينتظم الأخير على شكل أجسامٍ متطاولة متميزة ثخانتها نحو 25 نانومتر تدعى الكروموسومات. ومعروف أن الدنا يحمل المعلومات الوراثيّة الخاصة بالخلية.

تستقر **النوية** داخل النواة، وهي غنية بالحمض الريبي النووي (الرنا RNA)، وتحتوي داخلها على كروموسوم (أو أكثر) ـ يدعى **المنظم النووي** (Nucleolar organizer) ـ حيث يصنع الحمض الريبي النووي [الرنا] الريباسي (rRNA).

أما المنطقة خارج النوية من النواة فتدعى جبلة النواة (Nucleoplasm)، ويوجد فيها طائفة من البروتينات الليفية تدعى **«الخويطات»** (Lamins) التي يبدو أنها تربط الدنا (DNA) بالغشاء النووي.

الجمل الغشائية الداخلية في الهيولى:

تشكل ***الشبكة الهيولية الباطنة*** أكبرها عادة في الخلية حقيقية النواة، وترتبط الريباسات ببعض أجزائها (الخشنة) ولاترتبط بأجزائها (الملساء).

تشكل **الشبكة الهيولية الباطنة الملساء** موقعاً لاستقلاب الشحميات الفسفورية والأحماض الدهنية، وتحتوي على العديد من الإنزيمات التي تزيل سمية المُسرطنات وتحولها إلى مستقلبات ذوابة في الماء يسهل إفراغها خارج الجسم. وهذا ما يوضح سبب احتواء بعض الخلايا (كالكبديّة مثلاً) على كم أكبر من هذه الشبكة مقارنة بغيرها.

توجد **الشبكة الهيولية الباطنة الخشنة** بغزارة في الخلايا التي تنتج هرمونات ببتيدية كالإنسولين وبروتينات كالأضداد. تقوم الريباسات المرتبطة بهذه الشبكة بإنتاج البروتينات مشكلة جزءاً من أغشية الخلية والعضيات. ويرتبط معقد الحمض الريبي النوويّ الريباسي (rRNA) والحمض الريبي النووي المرسال (mRNA) مع الشبكة الهيولية الباطنة ويمرر الببتيد الناتج المتطاول عبر مسم فيها إلى تجويفها المركزي؛ حيث تتجمع السلسلة الببتيدية هناك قبل نقلها إلى مكان آخر ضمن الخلية أو إلى الحيِّز خارج الخلوي.

أما **جهاز جولجي** فهو جملة من الحويصلات المسطحة والأغشية الملساء تنقل طلائع الشحميات والسكريات إلى البروتينات لتشكل البروتينات الشحمية والبروتينات السكرية على التوالي. تدعى العمليّة الأخيرة «ربط الجليكوزيل» (Glycosylation)، وهي ضروريّة لنقل البروتين عبر الغشاء البلازمي (الهيولى). كما ينتج جهاز جولجي كثيراً من الأجزاء الغشائية الخلويّة على شكل حويصلات يتم تضمينها بالهرمونات وطلائعها وبالإنزيمات لتصديرها من الخلية. كما تنتج أغشية لبعض العُضيّات كالبيروكسيّات واليُحلولات.

و**اليحلولات** (Lysosomes) عضيات بغشاء وحيد تشتمل على إنزيمات الهيدرولاز الحمضية ضمن بيئة حمضية باهاؤها "pH" تساوي 5. تقوم هذه الإنزيمات بحلمهة المكاثير مثل الدنا (DNA) والرنا (RNA) والبروتينات إلى المَوحودات المكونة لها. إن غشاء اليحلولات ليس نفوذاً للجزيئات الكبيرة أو الصغيرة وإنما تعبر من خلاله بمساعدة معدلات خاصة. وينجم عن العوز الوراثي لأحد الإنزيمات اليُحلولية ـ الهكسوزامينيداز β الذي يسهم في تقلّب البروتين الغشائي G_{m2} ـ داءً يسمّى داء تاي زاكْس (Tay-Sachs) يتراكم فيه هذا البروتين داخل الخلايا العصبية النامية محدثاً الموت قبل عمر الخمس سنوات.

أما **البيروكسيات أو الجسيمات البيروكسية** (Peroxisomes) فهي عضيات صغيرة تحتوي على إنزيمات تستخدم الأكسجين (O_2) لأكسدة حمض اليوريك والأحماض الأمينية وبعض المركبات من نمط حمض 2- هيدروكسي، ويترافق ذلك مع إنتاج بيروكسيد الهيدروجين (H_2O_2) الذي يتحول في البيروكسيّة إلى الماء والأكسجين بوجود إنزيم الكاتالاز. هذا يعني أنَّ البيروكسيّات تحمي الخليّة من بيروكسيد الهيدروجين الذي يعتبر مؤكسداً قوياً. كما تضم البيروكسيات أيضاً إنزيمات ذات دور هام في استقلاب الشحميات؛ وتختلف إنزيمات هذه العضيات من خلية إلى أخرى وكذلك بحسب تغير الظروف الخلوية. وينجم عن غياب البيروكسيات من الدماغ والكلية والكبد والعضل الهيكلي داء كروموسومي جسدي متنح نادر يدعى **متلازمة زيلْويجر** (Zellweger syndrome) ويفضي إلى الموت خلال ستة أشهر من الولادة.

تعتبر **المتقدرات** بيت طاقة الخلية. وهي كبيرة نسبياً (طولها 7 ميكرومتر وقطرها 0.5-1 ميكرومتر) قد تشغل حتى 25٪ من الهيولى. ولها غشاءان: داخلي وخارجي. يسمح الأخير بمرور الجزيئات الكبيرة حتى 10 كيلو دالتون بينما يكون الداخلي أقل نفوذية، وله عدة طيات أو أعراف تبرز في الحيز الداخلي أو المطرس. تبرز الإنزيمات التنفسية من الغشاء الداخلي إلى المطرس وكذلك الإنزيمات التي تحفز تشكيل ATP من ADP والفسفات غير العضويّة. كما يمتلئ المطرس بالإنزيمات التي تحول أسيتيل التميم A (CoA) إلى CO_2؛ وبالعديد من المواد ـ مثل ATP وADP والسيترات والفسفات ـ التي لا بد من مرورها عبر غشاء المتقدرات، وهي لا تعبر بالشكل المنفعل بل تنقل بوساطة بروتينات من نوع البيرمياز (Permease) التي تُشكل لها قنوات تعبر من خلالها.

كما يوجد في المطرس عدة نسخ من جزيء الدنا (DNA) الذي يرمز لعدة بروتينات غشائية متقدرية مفتاحية. ومع ذلك فإن معظم بروتينات المتقدرات تنتجها ريباسات الهيولى من جزيئات الرنا المرسال (mRNA) ذي المنشأ النووي.

الهيكل الخلوي (Cytoskeleton) هو شبكة من الخيوط (Filaments) والأُنيبيبات (Microtubules). وهو يحفظ شكل الخلية ويسهم في النقل الخلوي وتفتل الخلية وانتصافها (Meiosis) وحركتها. ويوجد في أنيبيبات هذا الهيكل ثلاثة بروتينات ميكانوكيميائية (الكينيزين والدينيزين والميوزين) على الأقل وهي تقوم بتحويل الطاقة من شكلها الكيميائي إلى الشكل الميكانيكي.

أما **العصارة الخلوية** (Cytosol) فيحدث فيها العديد من التفاعلات وتكتنف العديد من المكونات الذوابة.

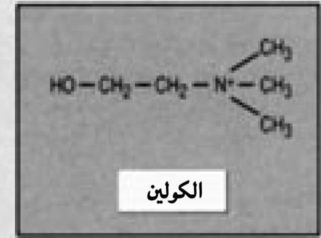
ملاحظة: ستجد تفصيلاً كاملاً عن الريباسات (Ribosomes) في الفصل 16.

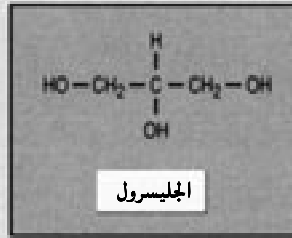
2 ـ الأغشية I

الأغشيــة

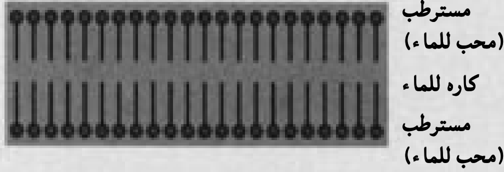
الغشاء	البروتين (٪)	الشحميات (٪)	السكريات (٪)
كبد الفأر	44	52	4
المتقدري الداخلي	76	24	0
الميالين	18	79	3
الكرية الحمراء	49	43	8

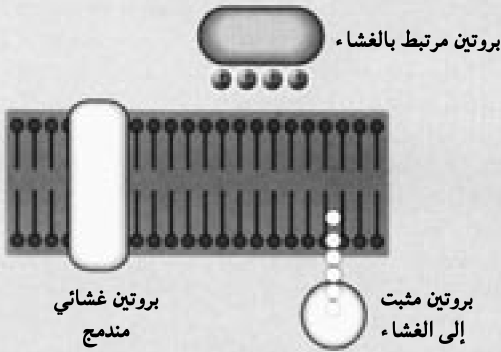


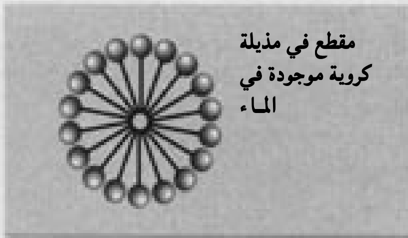




بنية الغشاء







شكل 2-1

الأغشية الشحمية :

الوظائف:

1 ـ تحدد الأغشية مظهر العضية أو الخلية.
2 ـ تتحكم بتبادل المذابات ـ كأيونات الصوديوم والبوتاسيوم والكلوريد ـ بين داخل الخلية وخارجها.
3 ـ تشكل موضعاً لحدوث التفاعلات الكيميائية كالفسفتة الأكسدية على غشاء المتقدرات.
4 ـ تشكل موضعاً للتعرف على المراسيل الكيميائية كالهرمونات والنواقل العصبية التي قد تتوضع مستقبلاتها على الغشاء.
5 ـ تلعب دوراً في تعرف الخلايا بعضها على بعض.
6 ـ تيسر الحركة الخلوية الموضعية.

البناء:

تتراوح ثخانة كل الأغشية بين 5 و10 نانومتر، وتحوي بروتينات وشحميات تختلف نسبتهما بحسب منشأ الغشاء. وتكثر الشحميات الفسفورية والكوليسترول بشكل خاص في أغشية الثدييات. وتشكل الطبقةً المضاعفة مًن الشحميات الفسفورية الوحدة البنيوية الشائعة للأغشية. هذه الشحميات متقابلة الزمر، أي أنها تملك جزءاً كارهاً للماء (Hydrophobic) وآخر مسترطباً (Hydrophilic) في الجزيء الواحد. وتقود التآثرات الكارهة للماء بين سلاسل الأسيل الدهنية لجزيئات الشحميات إلى تشكيل طبقة مضاعفة من الشحميات الفسفورية؛ هذه الطبقة عبارة عن صفيحة (Sheet) أو وُريقة (Leaflet) مكوَّنة من طبقتين من الشحميات الفسفورية التي تواجه رؤوسها القطبيّةُ الماءَ بينما تشكلُ سلاسلُ الأسيل الدهنية باطنها الكاره للماء. وعند مزج الشحميات الفسفوريّة مع الماء فإنها تشكل مذيلات (Micelles) كرويّة تتجه فيها سلاسلُ الأسيل الدهنيّةُ بعيداً عن السطح المائي.

تُغطِّى الطبقة الشحميّة المضاعفة من الجانبين بالبروتينات، وبحسب النموذج المزيق (الفسيفسائي) السائل تتحرك الشحميات وبعض البروتينات في مستوي الطبقة المضاعفة.

تقوم بروتينات الغشاء بعدة وظائف منها:

1 ـ نقل بعض الجزيئات عبر الغشاء.
2 ـ العمل كمستقبلات للمراسيل الكيميائية كالهرمونات.
3 ـ السماح بالتآثرات الخلوية ـ الخلويّة من خلال سلاسل السكريات المتشعبة المرتبطة بها والتي تسمح أيضاً بإمكانية التعرف على المستضدات.
4 ـ العمل كإنزيمات.

قد تكون البروتينات الغشائية **متكاملة أو صميمية** (Antegral) أي أنها ثابتة الارتباط بالغشاء، وقد تكون مرافقة (Associated) أي أن ارتباطها ضعيف وعكوس ويمكن فصلها بالمعالجات الخفيفة. قد تكون البروتينات الصميمية إرسائية أو مثبتة (Anchored) بمعنى أنها ترتبط تساهمياً مع الغشاء من خلال روابط بين النهاية الكربوكسيلية للبروتين وأحد شحميات الغشاء الفسفورية السكرية (Glycophospholipids) (انظر لاحقاً). ويكون العديد من هذه البروتينات غير ذواب في الماء ومطموراً في الغشاء وممسكاً به بواسطة ثلاث قوى أساسية:

1 ـ التآثرات الأيونية مع الرؤوس القطبية.
2 ـ التآثرات الكارهة للماء مع باطن الشحميات.
3 ـ تآثرات خاصة مع الكوليسترول أو جزيئات الغشاء الأخرى. وتجتاز معظم البروتينات الصميمية طبقتي الغشاء الشحميتين وتمتلك مناطق قطبية عند نهايتيها.

كيمياء الأغشية:

تتكون الأغشية من البروتينات والشحميات وكميات متفاوتة من الشحميات السكرية والبروتينات السكرية.

الشحميات الرئيسة الثلاثة في أغشية حقيقيات النواة هي الكوليسترول والشحميات السفينجولية والفسفوجليسيريدات. وتشكل الأخيرة المكونات الغشائية الشحمية الرئيسية، وأكثر أنواعها غزارة الليستينات (Lecithins) (تدعى أيضاً فسفاتيديلات الكولين) والسيفالينات (تدعى أيضاً فسفاتيديلات الإيثانولامين). أما الشحميات السفينجوليّة فهي جزيئات متقابلة الزمر تتألف من أحماض دهنيّة طويلة السلسلة ورابطة أميديّة تمنحها الرأس القطبي (يدعى جزيء كهذا باسم السيراميد). وتمتلك الشحميات السفينجولية السكرية (Glycosphingolipids) جزءاً سكرياً (جلوكوز أو جالاكتوز) مرتبطاً بالسيراميد. وتعتبر السربروزيدات مثالاً على هذه المركبات، ومنها السربروزيدات الجالاكتوزيّة الموجودة بشكل رئيسي في الجملة العصبيّة المركزيّة.

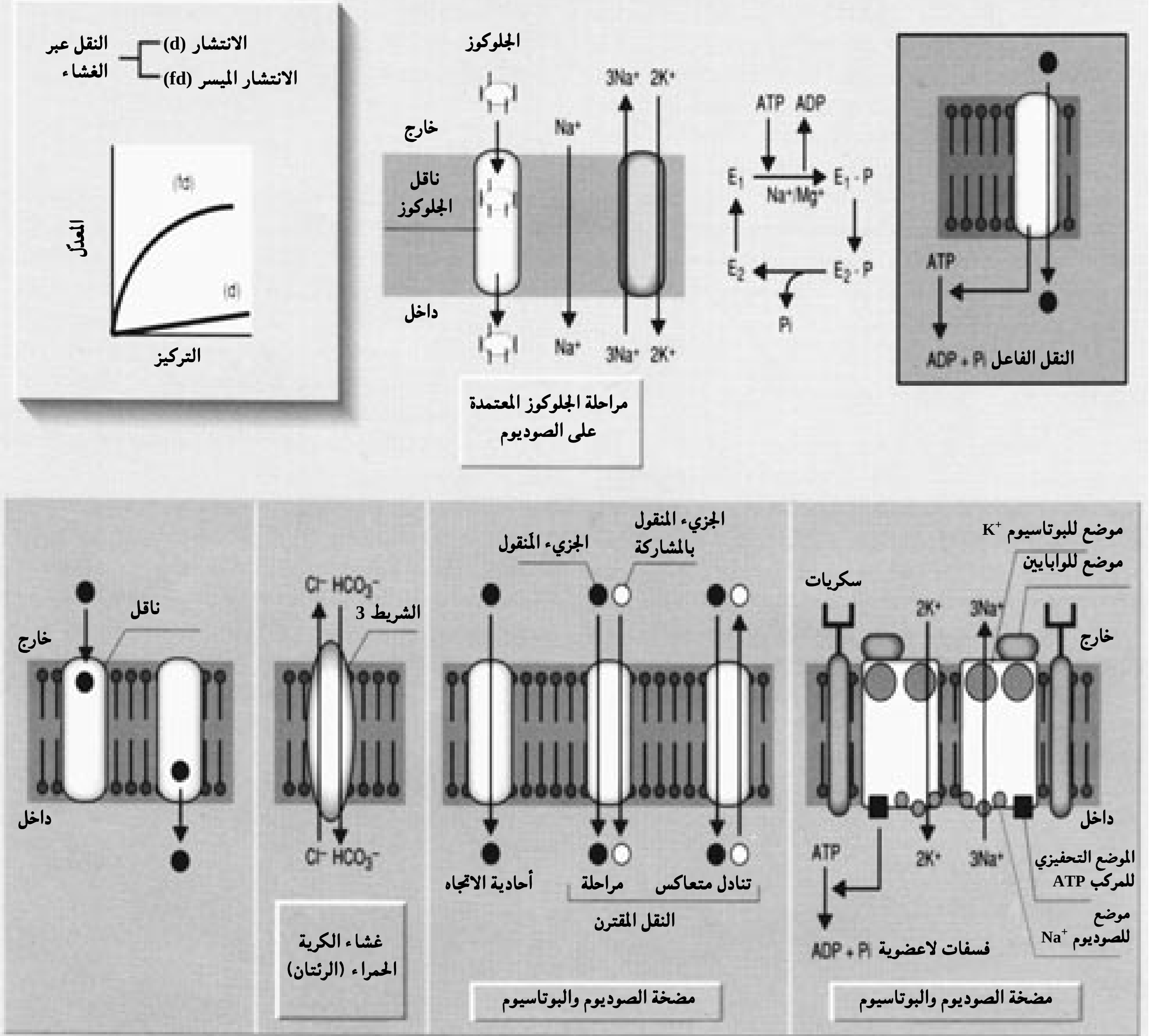
أما **الكوليسترول** ـ فهو جزيء قاس يتوضع بين شحميات الغشاء الفسفورية؛ وتتآثر حلقته الرباعية الستيرويدية مع سلاسل الأسيل الدهنية الخاصة بشحميات الغشاء الفسفوريّة. يحد الكوليسترول من سيولة أو ميوعة غشاء حقيقيات النوى في درجة الحرارة 37 مئوية، أما في الحرارةَ الأدنىَ من ذلك، فهو يمنع الغشاء من أن يصبح أقل سيولة من خلال منعه السلاسل من الارتباط بعضها ببعض. ولا تعتمد سيولة الغشاء على محتواه من الكوليسترول فقط بل تعتمد أيضاً على درجة الحرارةً وتركيبته الشحميّة. وتتعزز السيولة بالأحماض الدهنية الأقصر سلسلة وغير المشبعة. وهناك بعض الدلائل على أن ميوعة أغشية بعض الخلايا تتأثر بنوعية الغذاء.

غشاء الكريات الحمراء:

إن عزل الغشاء البلازمي للكرية الحمراء عن بقية المكونات سهل نسبياً. وتتوزع المكونات الشحمية عبره بشكل غير متناظر في مقابل توزعها المتناظر في المذيلات. والمثال هنا هو وجود السيفالين غالباً في الطبقة الشحميّة الداخلية منه فقط. وقد يتم الحفاظ على عدم التناظر هذا من خلال الحركة المعترضة للشحميات الفسفوريّة عبر الغشاء بمساعدة بروتين خاص يستخدم الطاقة للقيام بهذا العمل. أما الحركة المفاجئة المقلقلة (flip-flop) غير المحفزة للشحميات السفنجوليّة والفسفوجليسيريدات عبر الغشاء فهي بطيئة بسبب ميل الرؤوس القطبيّة لعدم الدخول إلى الطبقة المضاعفة الكارهة للماء، وقد تستغرق أياماً أو أسابيع.

يحتوي غشاء الكريّة الحمراء على بروتين سكري صميمي يجتاز الغشاء ويدعى الجليكوفورين (يحوي 131 حمضاً أمينياً)، وبروتين آخر يدعى الشريط 3 (بسبب حركته على هلام عديد الأكريلاميد بعد الرحلان الكهربي). يتكون الشريط 3 من 900 حمض أميني وقد يلعب دوراً في الانتشار الميسر (Facilitated diffusion) لأيونات البيكربونات (HCO_3^-) والكلوريد Cl^- عبر الغشاء؛ وهو يرتبط أيضاً مع **الأنكيرين** (بروتين محيطي عصاري خلوي) الذي يرتبط بدوره مع بروتين السبكترين. ويعد البروتينان الأخيران من عناصر هيكل خلية (Cytoskeleton) الكريّة الحمراء.

3 ـ الأغشية II



شكل 3-1

النقل عبر الأغشية:

للأغشية خاصية النفوذية الانتقائية التي:

1 ـ تبقي على وجود حاجز أمام البيئة خارج الخلوية.

2 ـ تضمن دخول الجزيئات الأساسية ـ كالشحميات والجلوكوز والأحماض الأمينية ـ إلى الخلية وبقاء ما يجب أن يبقى منها داخلها وخروج الفضلات إلى خارجها.

3 ـ تحفظ المدروجات الأيونية على طرفي الغشاء. قد يحيط بالعضيات داخل الخلية أغشية ذات نفوذية انتقائية؛ ومثالنا هنا هو محافظة أغشية اليحلولات على تركيز لأيونات الهيدروجين (H^+) بداخلها أكبر بنحو 1000 إلى 10000 من تركيزها في العصارة الخلوية.

النقل عبر الغشاء يمكن أنَّ يكون **منفعلاً** (Passive) أو **ميسراً** (Facilitated) أو **فاعلاً** (Active).

النقل **المنفعل** هو حركة الجزيء أو الأيون باتجاه المدروج التركيزي أو الكيميائي الكهربي. وهو قد يكون انتشاراً بسيطاً (Simple diffusion) كما هي حالة عبور الغشاء من قبل غازات كالأكسجين وثاني أكسيد الكربون وجزيئات بسيطة كالإيثانول؛ وفي هذه الحالة ينحل (يذوب) الجزيء الصغير ـ الذائب في السائل خارج الخلوي ـ في الغشاء ثم في السائل داخل الخلوي. هذه العملية ليست نوعية، والعامل المحدد لمدى دخول الجزيء إلى الغشاء هو مدى كراهيته للماء أو ـ بمعنىً آخر ـ مدى ذوبانيته في الشحميات. وبهذا الشكل يكون معدل الانتشار عبر شحميات الغشاء الفسفورية متناسباً مع مدى كراهيّة الجزيء المنتشر للماء ومدروجه التركيزي على طرفيّ الغشاء.

و**الانتشار الميسر** هو الحركة السريعة للجزيئات عبر الغشاء والتي تتم بمساعدة بروتينات غشائية خاصة تسمى البيرميازات (Permeases) أو **النواقل**. هذه العملية نوعية وهي أسرع مما قد يتوقع المرء من الانتشار لوحده ولها معدل أعظمي لا تتجاوزه.

أما **النقل الفاعل** فهو حركة الأيونات أو الجزيئات عبر الغشاء بعكس مدروج تركيزها باستخدام الطاقة المتحررة من حلمهة جزيئات ATP. وهناك ثلاثة أنماط رئيسة من نقل الأيونات الفاعل:

1 ـ مضخة أتباز الصوديوم والبوتاسيوم (Na^+/K^+-ATPase) التي تنقل الصوديوم إلى خارج الخلية والبوتاسيوم إلى داخلها.
2 ـ مضخة أيونات الكالسيوم (تُدعى أيضاً مضخة أتباز الكالسيوم) التي تنقل الكالسيوم من العصارة الخلوية إلى خارج الخلية أو إلى الشبكة الهيولية العضلية.
3 ـ مضخة البروتونات (H^+) ويمكن قرن مدروج الأيونات المتولّد من النقل الفاعل مع النقل الفاعل لجزيئات مثل بعض الأحماض الأمينية والسكاكر (النقل الفاعل «الثانوي»).

النقل المشارك هو نقل أيون أو جزيء بالاشتراك مع أيون آخر. فإذا كانت الحركة المتواقتة للاثنين بالاتجاه ذاته دعيت «المراحلة» (Symport)، أما إذا كانت في اتجاهَين متعاكسَين فهي «تنادل متعاكس» أو «منادلةٌ متعاكسة» (Antiport) ولكن إذا لم يكن النقل مقترناً مع أيون مشارك فالعملية تدعى «أحادية الاتجاه» (Uniport). وقد يحدث النقل المشارك خلال الانتشار الميسر أو خلال النقل الفاعل. فالجلوكوز يمكن أنَّ ينتقل بالانتشار الميسر عن طريق المراحلة بينما تنتقل أيونات Cl وHCO_3 عبر غشاء الكريات الحمراء بمضخة منادلة متعاكسة تستخدم الانتشار المُيَسَّر وتدعى الشريط 3؛ وتعمل هذه المضخة على نقل هذين النوعين من الأيونات في اتجاهين متعاكسين، ويتحدَد الاتجاه بحسب مدروج التركيز.

يتطلب النقل الفاعل طاقة تأتي من حلمهة ATP إلى ADP المقترنة مع ضخ الأيونات بعكس مدروج تراكيزها. وكما هو الحال في الانتشار الميسر، يكون النقل الفاعل نوعياً وقابلاً للتشبع (له حد أعظمي) والتثبيط. والمثال الرئيسي هنا هو النقل الفاعل الأولي الذي تقوم به **مضخة الصوديوم والبوتاسيوم** (Na^+/k^+-ATPase pump) التي هي جملة إنزيمية تقوم بعملية التنادل المتعاكس، وتتطلب وجود أيونات الصوديوم والبوتاسيوم والمغنيزيوم، وتوجد في كل الخلايا الحيوانية قاطبة لكنها توجد بنسبة أكبر في الأنسجة المستثارة كالنسيج العصبي والعضلي وفي الخلايا المشاركة بفاعلية في حركة الصوديوم عبر الغشاء البلازمي كقشرة الكلية والغدد اللعابيّة.

إن إنزيم فسفاتاز ثلاثي فسفات الأدينوزين (ATPase) هو قليل مواحيد (Oligomer) يتكون من وحيدتي ألفا (110 كيلو دالتون) وبروتينين سكريين هما الوحيدتان بيتا (55 كيلو دالتون). وخلال حلمهة ATP تخضع الوحيدة ألفا للفسفتة ونزع الفسفات عند ثمالة أسبارتات خاصة منتجةَ بيتا ـ أسبارتاميل فسفات. تتطلب الفسفتةُ كلا من Na^+ وMg^{2+} (وليس K^+) بينما نزعها يتطلب وجود K^+ فقط. ويوجد المعقد البروتيني في هيئتين مختلفتين بحسب مستوى الطاقة مما دعا إلى تسمية هذه المضخة باسم (الناقل **من** النمط E_1-E_2). وتثبط هذه المضخة بالجليكوزيدات المقوية للقلبَ كالديجوكسين والوابايين (Ouabain). وقد استخدم الأخير بكثرة لدراسة خصائص هذه المضخة بسبب ذوبانيته العالية في الماء.

نقل الجلوكوز:

يقدم لنا نقل الجلوكوز مثالاً عن الانتشار الميسر والنقل الفاعل معاً. يستخدم الأول آلية أحادية الاتجاه، أما الثاني فيتم بآلية المراحلة. فهو يمكن أن ينقل إلى داخل الكريات الحمراء بانتشار ميسر تبلغ ثابتة ميخائيليس المميزة له نحو 1.5 مول/لتر (أي أنه عند هذا التركيز للجلوكوز يكون 50٪ من جزيئات الناقل "Permease" المتوفرة مرتبطة به). وبما أن تركيز الجلوكوز في دم الإنسان يتراوح بين 4 و6 مول/لتر فإن دخوله إلى الكريات الحمراء سيتم بمعدلات أعظمية. والبيرمياز نوعي للجلوكوز اليميني لأن مصاوغه الأيسر (L. Isomer) لا يُنقل بمعدل ذي شأن إلى الكريات. كما يمكن لكل من الجالاكتوز الميمن D-Galactose والمانوز الميمن D-Mannose أن يدخلا إلى الكريات الحمراء لكنهما يحتاجان إلى تراكيز أكبر لإشباع نصف جزيئات البيرمياز. وبمجرد دخول الجلوكوز إلى الكريات تتم فسفتته بحيث لا يمكنه الخروج ثانية منها. يُدعى بيرمياز (ناقل) الجلوكوز أيضاً باسم بيرمياز الهكسوزات الميمنة (D-hexose permease)، وهو بروتين غشائي صميمي وزنه الجزيئي 45 كيلو دالتون.

يمكن للجلوكوز أيضاً أن ينقل بوساطة جملة مراحلة معتمدة على الصوديوم وموجودة في الأغشية البلازمية للأنسجة بما فيها النبيبات الكلوية وظهارة (Epithelium) الأمعاء. ويتم في هذه الجملةَ نقل جزيء واحد من الجلوكوز بعكس مدروج تركيزه وأيون واحد من الصوديوم باتجاه مدروج تركيزه بالانتشار الميسر. لكن هذه الجملة خاضعة لعمل مضخة الصوديوم والبوتاسيوم ولذلك فالمراحلة هي جملة نقل فاعل ثانوي. وبالطريقة ذاتها يتم نقل الأحماض الأمينية.

مضخة الكالسيوم:

هي مضخة نقل فاعل من النمط E_1-E_2. وهي بروتين غشائي صميمي تتم فسفتته عند ثمالة أسبارتاميل خاصة خلال نقل أيونات الكالسيوم. ويتم نقل أيونين من الكالسيوم مقابل حلمهة كل جزيئة ATP. في الخلايا حقيقية النواة، ترتبط أيونات الكالسيوم مع بروتين رابط للكالسيوم يدعى **الكالموديولين**؛ ويرتبط المعقد الناتج بدوره مع مضخة الكالسيوم. ومن البروتينات الأخرى الرابطة للكالسيوم نذكر التروبونين C والبارڤالبومين.

4 ـ الأغشية III

المستقبلات والمراسيل الثانوية

تفعيل المستقبلة (R) لمحلقة الأدينيلات

خارج
R
Gβγ
Gα
GDP
محلقة الأدينيل
داخل

GTP
GDP

GDP + Pi
ATP → cAMP

النهاية الكربونية

النهاية الأمينية

البنية النموذجية للمستقبل المرتبط بالبروتين G مع سبعة حلزات عابرة للغشاء (مثال: المستقبلة الأدرينيّة البيتاوية)

الموجهة القشرية (ACTH)
الأدرينالين (بيتا)
الجلوكاجون
الفازوبرسين
تفعيل البروتين G المنشط

أدينوزين (ألفا 1)
البروستاجلاندين E_1
تفعيل البروتين G المثبِّط

R = وحيدة تنظيمية
C = وحيدة تحفيزية

+cAMP

كيناز بروتينية معطلة (غير فعالة)

كيناز بروتينية نشطة (فعالة)

AC = محلقة الأدينيلات

هرمون
AC
cAMP
etc.

مبدأ تضخيم الإشارة

شكل 1-4

الاتصالات الكيميائية (Chemical Communication):

يحدث الإشعار (Signaling) **الصماوي** (Endocrine) عندما تفرز خلايا أو أعضاء مواد كيميائية أو هرمونات تجتاز مسافة ما في الدم لتصل إلى الخلايا أو الأعضاء المستهدفة التي تتعرف على هذه المواد من خلال مستقبلات نوعية. وهذه الأخيرة عبارة عن بروتينات تتوضع على الغشاء البلازمي أو داخل الخلية، وفيها مواضع خاصة تتعرف على الهرمون وترتبط به. هذا الارتباط يحدث تغيراً في المستقبلة يسمح لها بتمرير الرسالة التي يحملها الهرمون المرتبط بها إلى داخل الخلية. ومن الأمثلة على الهرمونات نذكر الأدرينالين والإنسولين والهرمونات الجنسية والهرمون الدرقي. أما الإشعار **نظير الصماوي** (Paracrine) فيحدث عندما تكون الخلايا المفرزة والمستهدفة متجاورة أو قريبة من بعضها. ونطلق على الحالة التي تكون فيها الخلية المفرزة هي ذاتها المستهدفة بالإشعار الذاتي (Autocrine). غالباً ما تكون عوامل النمو هرمونات نظير صماوية أو ذاتيّة. وفي بعض الأحيان تكون مواد كيميَائية كالأدرينالين صماوية ونظير صماوية في الآن ذاته.

الإشارات **(أو الرسائل) الكيميائيّة** أو الهرمونات التي تعمل على مستقبلات موجودة في الغشاء البلازمي تكون عموماً ذوّابة في الماء (مثل الأدرينالين والإنسولين) وتحدث استجابات سريعة (نسبياً ثوان أو دقائق)؛ أما تلك العاملة على مستقبلات داخل الخلية (مثل الكورتيزول والفيتامين D) فتكون عموما ذوابة فيَ الشحوم مما يخولها المرور بسهولة عبر غشاء الخلية. تبدأ تأثيرات هذا النمط الأخير متأخرة (بعد ساعات أو أيام) لأن مستقبلاتها تغير من التعبير الجيني والتخليق البروتيني.

تتعرف **المستقبلات** على المواد الكيميائيّة وهي تتصفُ بـ **انتقائية** الارتباط **والألفة** العالية **والعكوسية ونوعية المستفعلة** تجاه الهرمون الذي ترتبط به. إن عمل الأردينالين في الخلايا الكبدية هو مثال على نوعَية المستفعلة حيث يسبب تحلل الجليكوجين وتحرير الجلوكوز من الخلية الكبدية بينما قد يولِّدُ الأدرينالين دفعة عصبية في العصبونات.

المستقبلات الغشائية هي بروتينات صميمية تجتاز الغشاء. وبشكل عام يكون حقل (Domain) نهايتها الأمينية خارج الخلية، أما ضمن الغشاء فيستقر حقل حلزي كاره للماء، ويمتد حقل نهايتها الكربوكسيلية إلى داخل الخلية. وقد تكون هذه المستقبلات مرتبطة بجمل تنبيغ (Transduction) مختلفة هي: (1) البروتينات G؛ (2) قنوات أيونية؛ (3) إنزيمات.

إحدى المستقبلات المرتبطة بالبروتين G هي مستقبلة الأدرينالين. يرتبط هذا الهرمون بالأنماط العديدة من المستقبلات المسماة ألفا ـ1 وألفا ـ2 وبيتا ـ1 وبيتا ـ2. فعلى سبيل المثال تتعرف المستقبلات الأدرينية بيتا ـ2 على كل من الأدرينالين والنور أدرينالين والعديد من المركبات الاصطناعيّة مثل الإيزوبرينالين. وقد أصبحت جملة تنبيغ رسالة المستقبلة الأدرينية بيتا ـ2 معروفةً جيداً؛ فللمستقبلة ذاتها سبعة حلزّات تجتاز الغشاء ويُمْلي ترتيبُها ضمن الغشاء النوعية التي سترتبط من خلالها المستقبلة مع المادة الكيميائية. بعد هذا الارتباط تتآثر المستقبلةَ مع مكونات غشائيّة مستقلة هي البروتينات G وإنزيم محلقة الأدينيلات.

نظام المرسال الثاني :

يرتبط **البروتين G** الصميمي بالسطح الهيولي للغشاء (سمي كذلك لأنه يرتبط بألفة عالية مع GTP). وهو يتألف من ثلاث وحيدات تدعى ألفا وبيتا وجاما وتبلغ أوزانها الجزيئية 42 و35 و10 كيلو دالتون على الترتيب. يمكن للوحيدة ألفا أن تربط GDP وGTP. أما البروتين الصميمي الغشائي الثالث فهو إنزيم **محلقة الأدينيلات** الذي يحتوي على موضع لارتباط ثلاثي فسفات الأدينوزين (ATP) على السطح الهيوليّ للغشاء. ويقوم هذا الإنزيم عند تفعيله بتحويل ATP إلى أحادي فسفات الأدينوزين الحلقي (cAMP).

في حال غياب الهرمون، يكون البروتين G رابطاً لجزيء GDP وتكون محلقة الأدينيلات غير فاعلة. أما عند ارتباط الهرمون بموضعه على المستقبلة فهو يغير من هيئتها فترتبط مع البروتين G، مما يؤدي لافتراق GDP عن هذاَ الأخير سامحاً بارتباط GTP بدلاً منه. يقود كل هذا إلى تفكك البروتين G إلى وحيدة ألفا (G_{α}) ووحيدة جاما ـ بيتا ($G_{\beta\gamma}$) ترتبط الأولى إلى محلقة الأدينيلات فتنشطها لتحول ATP إلى cAMP الذي يدعى **المرسال الثاني**. وينتهي تفعيل محلقة الأدينيلات بسرعة بواسطة حلمهة GTP المرتبط بالبَروتين G إلى GDP عائداً بالجملة كلها إلى البداية بانتظار تفعيل إضافي جديد لها.

يقوم cAMP بإنشاء شلال من فسفتة البروتينات من خلال ارتباطه بإنزيم كيناز البروتين الذي يتفارق نتيجة لهذا الارتباط إلى وحيدتين: تنظيميّة وتحفيزيّة. وهذا يخول هذه الكيناز لأن تصبح قادرة على فسفتة بروتينات أخرى من خلال نقل الفسفات الأخير من ATP إلى ثمالات السيرين أو الثريونين أو التيروزين في ركائزها البروتينية. قد تكون النتيجة النهائية لهذا الشلال ـ على سبيل المثل ـ تحلل الجليكوجين في الكبد أو العضل، أو حلمهة ثلاثيات الجليسريد إلى جليسرول وأحماض دهنيّة في الخلايا الدهنية، أو تخليق الهرمونات الستيرويديّة في قشر الكظر.

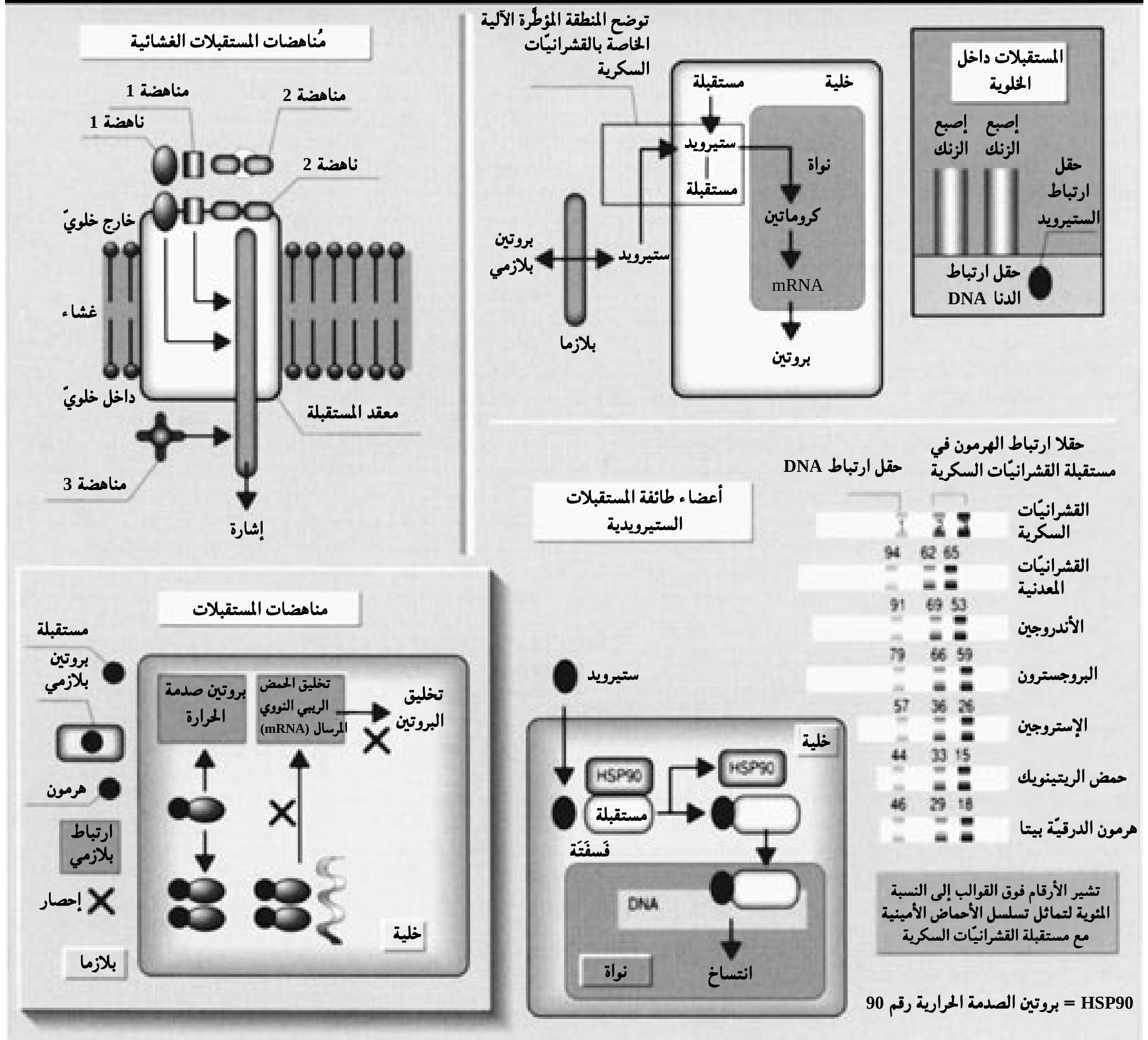
ويعتبر هذا النمط من الشلالات فائق الفعالية في **تضخيم** (Amplifying) الإشارة لأن ارتباط جزيء واحد من الأدرينالين يؤدي إلى تفعيلِ جزيئات محلقة الأدينيلات وتوليد العديد من جزيئات cAMP.

إن البروتينات G التثبيطيّة موجودة أيضاً في الغشاء، وتتنشط بهرمونات ومستقبلات مختلفة لتقوم **بتثبيط** إنتاج cAMP. ولهذه البروتينات الوحيدات بيتا ـ جاما نفسها الموجودة في البروتينات G التنشيطيّة؛ لكن الوحيدة ألفا مختلفة وتأخذ التَّسمية $G_{i\alpha}$ وترتبط عند تفعيلها بجزيء GTP، لكنها تثبط إنزيم مُحَلِّقة الأدينيلات بطريقة غير معروفة. ونسوق فيما يلي بعض الأمثلة: فالأدرينالين ينشط إنتاج cAMP من خلال المستقبلات بيتا. أما الناقل العصبي المُسمّى بالأدينوزين فهو يثبّطُ إنتاج cAMP من خلال مستقبلاته A_1 لكنه ينشط إنتاجها من خلال مستقبلاته A_2.

> ***ملاحظة:*** يقوم ذيفان الكوليرا (الذي تنتجه ضمات الكوليرا) بالتنشيط غير القابل للعكس للوحيدة G_{α} بحيث لا تستطيع حلمهة GTP إلى GDP. يقود هذا إلى زيادة مفرطة ومستمرة لجزيئات cAMP في الخلية الظهارية المعوية مسببة الجريان الغزير للصوديوم والماء إلى تجويف الأمعاء مع إسهالات غزيرة واحتمال الوفاة من التجفاف.

ومن الأمثلة الأخرى عن المرسال الثاني، نذكر ثلاثي فسفات الإينوزيتول (IP_3) وثنائي أسيل الجليسرول (DAG) اللذين يتولدان من تفعيل مستقبلات غشائية بالهرمونات؛ كما هو حال تأثير الأدرينالين على المستقبلات ألفا ـ1 أو الناقل العصبي المسمى أسيتيل كولين على المستقبلات الكولينية المسكارينية. ترتبط المستقبلة بعد ارتباطها بالهرمون مع بروتين G غشائي ينشط الإنزيم المرتبط بالغشاء المسمى «فسفوليباز C» (PLC) ليقوم بحلمهة 4، 5-ثنائي فسفات فسفاتيديل الإينوزيتول (PIP_2) إلى DAG وIP_3. يتسرب هذا الأخير إلى العصارة الخلوية ويرتبط مع مستقبلات خاصة على الشبكة الهيولية الباطنة فتتحرر أيونات الكالسيوم منها إلى الهيولى لتقوم بتيسير العديد من العمليات داخل الخلوية كإيماس (Exocytosis) الحويصلات أو تحلل السكر.

5 ـ المستقبلات داخل الخلوية ومُناهضات المستقبلات



شكل 5-1

المستقبلات داخل الخلويّة:

ترتبط المستقبلات البروتينية داخل الخلوية بالهرمونات الأليفة للشحم التي تعبر الغشاء البلازمي بسهولة ويسر. وتشكل المستقبلات داخل الخلوية لكل من الستيرويدات والڤيتامين D والهرمون الدرقي جزءاً من مجموعة كبيرة من المستقبلات تُدعى طائفة المستقبلات (Receptor superfamily) ترتبط عناصرها بالكروماتين النوويّ وتغيّر من معدل الانتساخ.

آلية تفعيل المستقبلات:

إن الآلية التي يقوم من خلالها الهرمون بتفعيل المستقبلات داخل الخلوية ما تزال مجهولة بالنسبة لنا. ومع ذلك هناك دلائل على أنّ المستقبلات تكون في الحالة غير الفاعلة مرتبطة بأحد بروتينات صدمة الحرارة (Heat shock proteins) هو HSP90. يشير الرقم 90 إلى حجم البروتين، أما تعبير

«صدمة الحرارة» فقد أُعطي لهذه البروتينات لأنها اكتشفت أول مرة بعد تعرض الخلايا للصدمة الحرارية، مع العلم أنَّه معروف الآن بأنها تخلق في الأنسجة غير المرضوحة. توجد فصيلةٌ من هذه البروتينات مترافقة مع الأدواء والحمّى والإقفار (نقص التروية) والتشيُّخ (كِبَر السن) والعملية الالتهابية. كما أن بعض هذه البروتينات تعمل أيضاً كشابيرونات جزيئية أو بروتينات مرافقة (Molecular chaperones) (راجع الفصلَ 51).

عندما يرتبط الهرمون بمستقبلاته يفترق HSP90 عنها لتشكل مثنويات متجانسة. ويرتبط معقد الهرمون ـ مستقبلة مع مواضع خاصة على الدنا (DNA) تدعى **عناصر الاستجابة الهرمونية** (HREs) وتتوضع قبل (Upstream) مواضع الابتداء (Initiation sites). ونعرف الآن التسلسلات النوكليوتيدية للعديد من هذه العناصر على الدنا DNA. ومعروف أيضاً أن مستقبلات الهرمونات الجنسية والقشرانيات السكريّة كالكورتيزول تكون مرتبطة ببروتينات صدمة الحرارة (HSPs) أما مستقبلات هرمون الدرق والفيتامين D فليست كذلك؛ ويبدو أن هذه المستقبلات تستطيع الارتباط بعناصر الاستجابة الهرمونيّة الخاصة بها في غياب الهرمون. وفي كل الأحوال ـ ورغم عدم وضوح الآلية الحقيقية ـ فإن تفعيل المستقبلات يتضمن فسفستها.

طبيعة المستقبلة:

تحتوي عناصر طائفة المستقبلات داخل الخلوية على ثلاثة مناطق رئيسية. الأولى: حقل الارتباط بالدنا (DNA) (المنطقة 1)، وهو يتألف من نسختين من بنية «أصابع الزنك» التي دعيت كذلك لأن كلاً منها يرتبط بأيون الزنك ($Zn2^+$)؛ وتكون هذه المنطقة غنية بالسيستيين والأحماض الأمينيّة القاعدية. ويعتقد أن إصبع الزنك الأول يحدد نوعية ارتباط المستقبلة بشريط الدنا (DNA)، بينما يعمل الثاني على استقرار المستقبلة على عنصر الاستجابة الهرمونية هناك. أما المنطقتان الثانية والثالثة فتحددان نوعيّة ارتباط الهرمون بالمستقبلة. ويظهر من المخطط الموجود في الشكل 5-1 أنَّ المنطقة الأولى مصانة عبر عناصر طائفة المستقبلات، بينما يخف التشابه كثيراً في مناطق ارتباط الهرمون بالمستقبلة.

مناهضة (معاكسة) المستقبلات

إن النوعية التي يتصف بها تفاعل المستقبلة مع لجينها (Ligand) تخلق العديد من الفرص لتصميم أدوية تقلل عمل اللجين أو تمنعه نهائياً. وتلعب الأدوية المحصرة للمستقبلات دوراً كبيراً في المعالجة، ومن أمثلتها: (1) الأدوية المحصرة للمستقبلات بيتا كالبروبرانولول المستخدم في معالجة الاضطرابات القلبية اَلوعائة؛ (2) التاموكسيفين (دواء مضاد للسرطان) الذي يثبطُ ارتباط الهَرمون الجنسي ـ الإستراديول ـ بمستقبلاته داخل الخلويّة، ويستخدم في معالجة بعض أشكال سرطانات الثدي.

يمكن للمناهضات أن تحصرَ تأثيرات الهرمونات بالارتباط مباشرة بالمستقبلات أو بوسائط غير مباشرة. ويطلق علم المصطلحات الدوائي على اللَّجين (Ligand) الذَي ينشط المستقبلة اسم الناهض أو الناهضة (Agonist)، أما ذاك الذي يثبّطُ المستقبلات فهو المناهضة (Antagonit).

مناهضةُ المستقبلات الغشائية

يظهر من المخطط المرسوم في الشكل 5-1 كيف أن النّاهضة 1 ترتبط إلى موضعها لتحدث الاستجابة؛ بينما ترتبط المناهضة 1 إلى موضع تفارغي على المستقبلة لتحصرَ عملَ النّاهضة 1. وأحد الأمثلة على مثل هذا الزوج من النّاهضة ـ المناهضة هو الناقل العصبي الجلوتامات الذي يرتبطُ بموضعه بهدف فتح قنواَت الأيونات، والمناهضةَ المسماة 2-أمينو ـ فسفونوفاليرات التي ترتبط بموضع تفارغي خاص على المستقبلة ذاتها التي يرتبط بها الجلوتامات.

وفي مثال آخر، يتطلب حدوث الاستجابة ارتباط جزيئين من الناهضة 2، بينما يشغل جزيء واحد من المناهضة 2 موضعي الارتباط هذين. ومثالنا على هذه الناهضة هو الأسيتيل كولين الَذي يرتبط إلى موضعين على المستقبلة النيكوتينية على ألياف العضل الهيَكلي. أما المناهضة توبوكورارين (مرخ عضلي) فتشغل الموضعين وتحصر عمل الأسيتيل كولين.

وفيما يتعلق بالمناهضة 3 فهي لا تعاكس عمل اللجين مباشرة، لكنها تستطيع النفاذ عبر الغشاء وتتآثر مع آليات ما بعد المستقبلة لتحصر عمل الناهضة. فهي ـ على سبيل المثال ـ قد تثبط مرور الأيونات عبر قناة أيونيّة فُتحت بتأثير النّاهضة. والمثال على مثل هذه المُناهضة 3 هو دواء الفنيتوين المضاد للاختلاج الذي يحصر انتقال الأيونات عبر الغشاء.

مناهضةُ المستقبلات داخل الخلوية

يمكن مناهضة عمل الهرمونات داخل الخلية بالمواد التي تتداخل مع الشكل الطبيعي للتآثر الهرموني ـ المستقبلي وبالعمليات التالية لارتباط الهرمون بالمستقبلة. فقد تحصر المستقبلة بحد ذاتها أو الأحداث التالية التي يتواسطها الارتباط مثل الارتباط بالدنا (DNA) أو الانتساخ أو الترجمة.

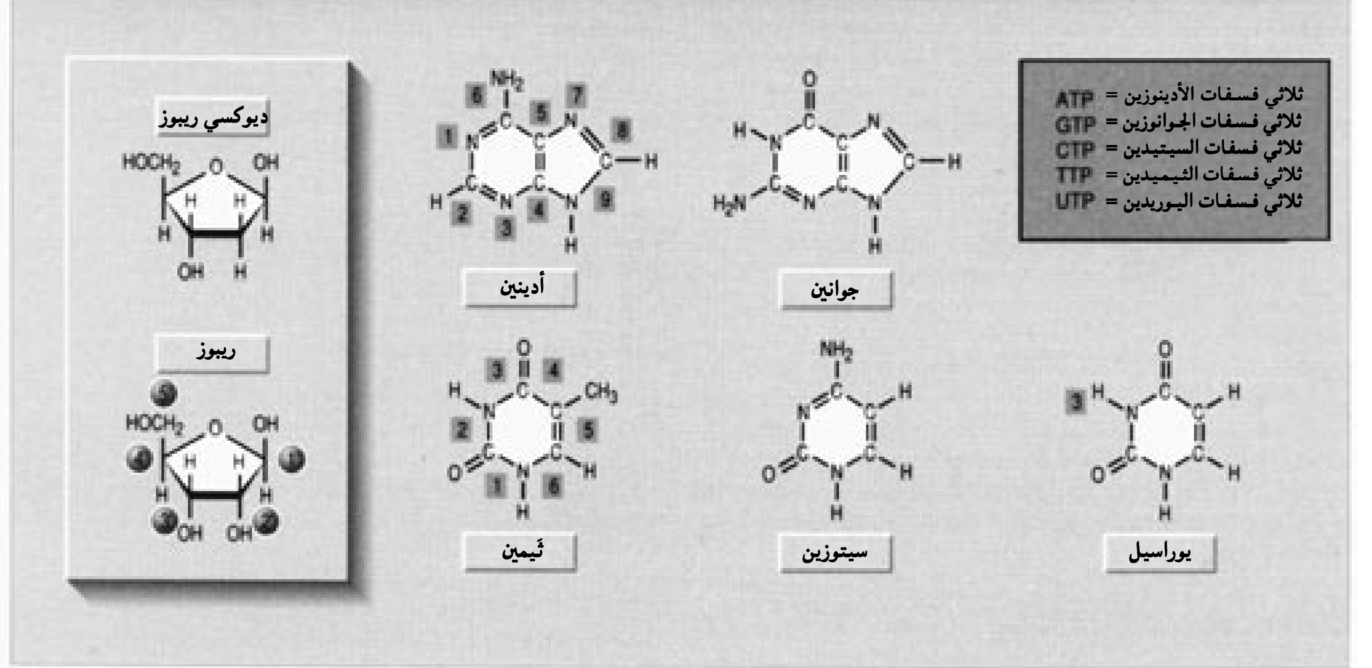
إحصار تشكيل المثنوي:

هناك العديد من الأدوية المصممة لتقوم بتثبيط تشكيل الثنوي المتجانس من المستقبلات التي نشطتها الهرمونات. وأحد الأمثلة على هذه الأدوية هو المركب ICI164384 الذي يبدو أنه يحصر تشكيل مثنويات مستقبلة الإستروجين بعد ارتباط الاستراديول بها. وسيقود منع تشكيل هذا المثنوي إلى تعطيل قدرة المستقبلات على الارتباط بعنصر الاستجابة للهرمونات على الدنا (DNA) (ICI هي الشركة المنتجة لهذا الدواء).

إحصار الانتساخ:

وهي الآلية التي تمارس من خلالها مناهضتان مهمتان تأثيراتهما في معاكسة عمل الهرمونات الستيرويدية: **التاموكسيفين** (سبق ذكره) والمادة RU486 (صنعتها شركة روسل Roussel لإحصار فعل البروجسترون وبالتالي إنهاء الحمل). تقوم كلتا المادتين بتثبيط تنشيط مواضع تنشيط الانتساخ بعد ارتباط المستقبلة إلى هذه المواضع.

6 ـ الجزيئات (1)



شكل 1-6

الأساس الكيميائي للخلية:

تعتمد كل الخلايا على النشاط الكيميائي الذي يمكننا تصنيفه اتفاقاً تحت مسميي **الوظيفة والبنية**. وظيفياً، تعتمد الخلايا على المواد الكيميائية لتأمين الطاقة والحفاظ على المدروجات الكهربية والتركيزية على طرفي الغشاء، ولتأمين الرسائل التي تنقل المعلومات. أما بنيوياً فتحتاج الخلايا إلى المواد الكيميائيّة لتأمين وحدات بناء البنى التي سبق وصفها في الفصول السابقة وللنمو ولتصليح تلك البُنى.

حجم المواد الكيميائيّة:

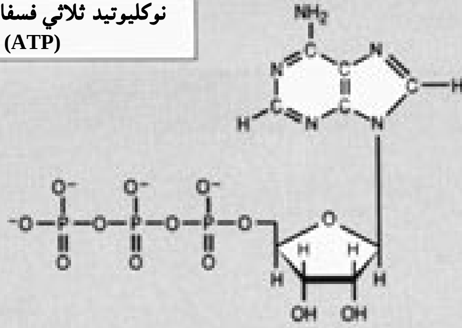
يمكن تصنيف الكيميائيات اعتماداً على حجمها إلى جزيئات صغيرة أو كبيرة. تتألف الأولى بشكل عام من أقل من 50 ذرة بوزن جزيئي لا يزيد عموماً عن 1000، وتسمى **متوسطات استقلابيّة** (Metabolic intermediates)؛ وتضم كلا من الأيونات غير العضوية كالصوديوم، والسكريات كالجلوكوز، والأحماض الأمينية كالجليسين، والقواعد (الأسس) البورينيّة والبيريميدينية، والأحماض الدهنيّة والستيرويدات.

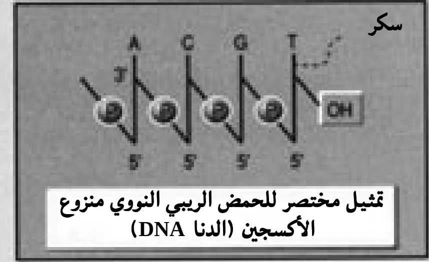
أما الجزيئات الكبيرة فتُدعى **الجزيئات الكبروية أو الضخمة** (Macromolecules) وتحتوي الخلية منها على عديدات **السكاريد والبروتينات والأحماض النووية**. تتكون هذه الجزيئات من عدة جزيئات صغيرة مرتبطة كيميائياً بروابط تساهمية. فإذا كانت هذه الجزيئات الصغيرة من النمط ذاته دعي الجزيء الكبروي بالمكثور أو البلمر (Polymer) ودُعيت الجزيئات الصغيرة المكونة له بالمَوحود (Monomer). وبهذا المعنى نجد أنَّ البروتينات مكاثير موحوداتها هي الأحماض الأمينية. ومن التسميات الشائعة للمواحيد أيضا هي الثمالات (Residues). كما نجد أنَّ الأحماض النووية هي مكاثير من النوكليوتيدات، وعديدات السكاريد هي مكاثير من السكاكر. وفي هذا السياق نذكر أنَّ بعض البروتينات قد تحتوي على أجزاء أو مجموعات سكريّة مرتبطةً بها تساهمياً فندعوها البروتينات السكريّة (Glycoproteins).

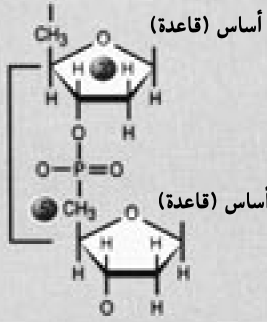
الأحماض النووية:

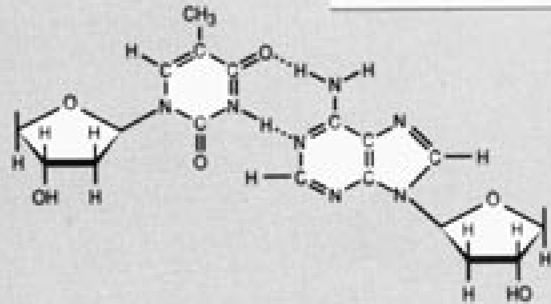
تتكون من نوكليوتيدات مرتبة في سلاسل ضخمة. ويتكون كل من هذه النوكليوتيدات بدوره من أساس بوريني أو بيريميديني ومن سكر بنتوزي (5 ذرات) مع مجموعة فسفات. يكون السكر إما **ريبوز** أو **ديوكسي ريبوز** (**ريبوز منقوص الأكسجين**). وعندما يكون السكر هو الريبوز يكون لدينا **الحمض الريبي النووي** (الدنا RNA)، أما إذا كان السكر هو الريبوز منقوص الأكسجين فالحمض هو **الحمض الريبي النووي منقوص الأكسجين** (الدنا DNA) وتسمى النوكليوتيدات **ديوكسي نوكليوتيدات** أو **النوكليوتيدات منقوصة الأكسجين**. يشكل اتحاد الدنا مع البروتينات القاعديّة المرافقة له **(الهيستونات) الكروموسوم**. يوجد في نواة خلية الإنسان 46 كروموسوماً مرتبة في 23 زوجاً تحتوي على المعلومات الوراثيّة للجسم. وتضم الكروموسومات قطعاً من الدنا تُدعى **الجينات** (Genes) وترمز لبروتينات خاصة؛ كما تضم تسلسلات نوكليوتيدية مرافقة تعمل على تنظيم التعبير

ازدواج القواعد (الأسس) في الحمض الريبي النووي منزوع الأكسجين (DNA)









شكل 6-2

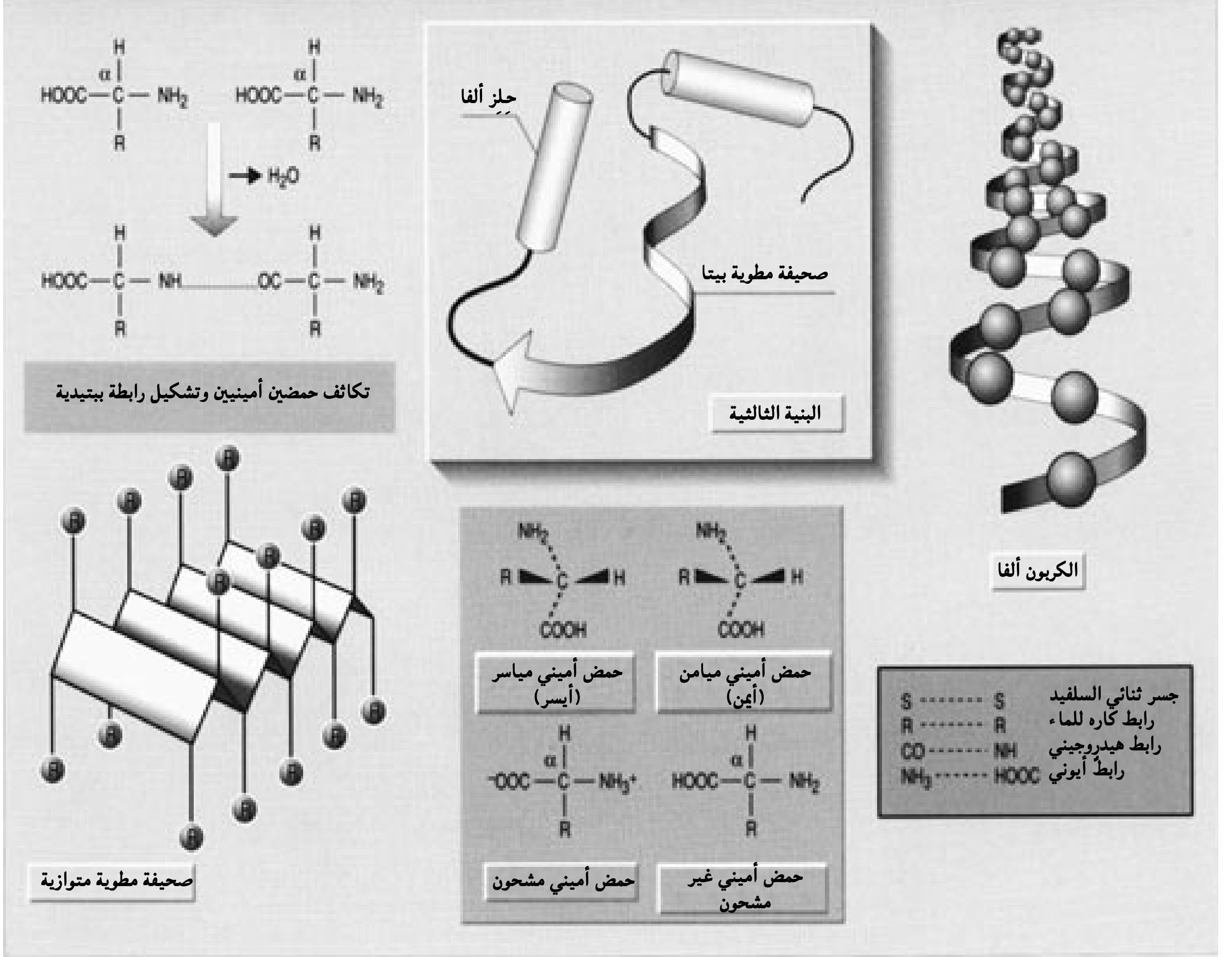
الجيني (Gene expression). تدعى الخلية التي تحتوي على مجموعتين من الكروموسومات **الخلية الضعفانية** (Diploid) أما الخلية التي تضم مجموعة واحدة فقط فتسمى **الخلية الفردانية** (Daploid). وهذا يعني أن الإنسان كائن حي ضعفاني، أما خلاياه الجنسية (نطفة كانت أم بيضة غير مخصبة) فتحوي مجموعة مكونة من 23 كروموسوماً مما يعني أنها خلايا فردانية؛ وعند اتحاد الخليتين خلال الإلقاح (التخصيب) تعود حالة الضّعفانية إلى التشكل من جديد.

بنية النوكليوتيدات

إن قواعد (أسس) النوكليوتيدات في الدنا (DNA) عبارة عن بنى حلقية بيريميدينية (ثيمين (T) أو سيتوزين (C)) أو بورينيّة (جوانين (G) أو أدينين (A)). أما في الحمض الريبي النووي (RNA) فيستبدل T باليوراسيل (U). وفي كليهما (DNA و RNA) ترتبط النوكليوتيدات (أو تتكاثف) عبر السكاكر؛ بحيث تربط مجموعة الفسفات بين النهاية ´3 من أحد السكاكر والنهاية ´5 من السكر التالي ويتحرر جزيء ماء. تدعى هذه الروابط الفسفاتيّة بالروابط ´3،´5 **الفسفوداَيستريّة** (Phosphodiester bonds - ´3´,5) وبهذه الطريقة تبنى سلسلة خطية من النوكليوتيدات. ونظراً لأنه يوجد أربعة نوكليوتيدات مختلفة ولأن السلسلة يمكن أن تبنى بأي تسلسل نوكليوتيدي؛ فإنه من الممكن تشكيل $4^{ن}$ حمضاً نووياً مكوناً من نوكليوتيدات عددها «ن». فعلى سبيل المثال، يمكن للحمض النووي الذي يحوي 15 نوكليوتيد أنْ يتشكل بطرق يصل عددها إلى 4^{15} (أكثر من 1×10^{6}). يمكن تمثيل السلسلة كطاق (Strand) تكون فيه النهاية ´3 على اليمين وفيها مجموعة هيدروكسيل (OH) غير مستبدلة، أما النهاية ´5 فتكون على اليسار ومُفَسفَتة. وخلال تخليق الدنا (DNA) أو الرنا (RNA) تتم إضافة النوكليوتيدات إلى النهاية ´3.

ازدواج القواعد:

تتألف جزيئات الدنا (DNA) الخلوية من طاقين من النوكليوتيدات متتامين ومجدولين. ويمسك هذان الطاقان ببعضهما بوساطة ما يدعى **ازدواج القواعد** (Base pairing). فعندما يقترب طاقان من الدنا (DNA) من بعضهما يزدوج G مع Ć وA مع T من خلال روابط غير تساهمية تدعى الروابط الهيدروجينية. وهذا يعني أن تسلسل النوكليوتيدات في أيّ طاق سيكون متمماً لتسلسلها في الطاق الآخر. أيضاً، وبسبب الطريقة التي يخلق بها جزيء الدنا (DNA)، فإن السلسلتين المزدوجتين تتجهان باتجاهين متعاكسين بحيث تكون النهاية ´3 لإحداهما مجاورة للنهاية ´5 للأخرى. بنيوياً، تشكل السلسلة ما يدعى **الحلز المزدوج** (Double helix) الذي يعتبر شكلاً من الدّرج المفتول أو اللولبي يميني الاتجاه الذي يلتف حول لب مركزي افتراضي بحيث تحتوي كل لفة على 10 قواعد تقريباً ويُكملُ الحلزُ لفّة كاملة كل 3.4 نانومتر. ولا يتماسك الحلز المضاعف بالروابط الهيدروجينيّة فقط بل أيضاً بسبب كون القواعد مستوية وتشكل كدسات (Stacks)´من القواعد المزدوجة التي تتماسك إلى بعضها بوساطة القوى الكارهة للماء وقوى فان در ڤالس (راجع مسرد المصطلحات في آخر الكتاب). ويمكن جعل الأزواج تنفصل ببساطة بتسخين جزيء الدنا (DNA) الذي يُقال عنه عندها أنه «انصهر» (Melts) أو تمسخ (Denatures).



شكل 7-1

البروتينات :

البروتينات هي مكاثير مصنوعة من موحودات تدعى الأحماض الأمينية. (تقوم البروتينات) بالعديد من الأدوار الوظيفية داخل الخلية وخارجها، وتعتمد الخلية في بنيتها كلياً على البروتينات. وبعكس جزيئات الدنا (DNA)، تأخذ البروتينات العديد من الأشكال ثلاثية الأبعاد بحسب ما تحويه من الأحماض الأمينية وطريقة ترتيبها. فهي قد تكون ليفية (Fibrous) (مثل الكولاجين والفيبرين) أو كروية (Globular) (كالبروتينات الرابطة للهرمونات في المصل) أو أضداداً.

دعيت **الأحماض الأمينية** كذلك لأنها كلها (باستثناء البرولين) تحتوي على مجوعات وظيفية أمينية ($-NH_2$)، أما البرولين فيحوي مجموعة إيمينية (-NȞ-). كما تحتوي أيضاً على المجموعات الكربوكسيلية الحمضية (-COOH). كيميائياً، للأحماض الأمينية تصميم عام مشترك: ذرة كربون ألفا مركزية مجاورة للمجموعة الكربوكسيلية الحمضية ومرتبطة مع: (1) المجموعة الأمينية أو (الإيمينيّة)؛ (2) وذرة هيدروجين؛ (3) وسلسلة جانبية "R" تختلف من حمض أميني إلى آخر. وتكون هذه الأحماض في درجة الباهاء (pH) المعتدلة **متأينة** (Ionized) بشكل تعتمد شحنته على عدد المجموعات الكربوكسيليّة والأمينية (تكون الشحنة في الليزين إيجابية أما في الأسبارتات فهي سلبية). وتكون بعض الأحماض الأمينية أكثر **كراهية للماء** (Hydrophobic) من الأخرى ويعتمد ذلك على المحتوى الهيدروكربوني للسلسلة الجانبية R. ومن ناحية أخرى، تحتوي كل الأحماض الأمينية (ما عدا

الجليسين) على ذرات كربون غير متناظرة (Asymmetrical) مما يعني أنها يمكن أن توجد على شكل **مصاوغات فراغيّة** (Stereoisomers) تكون صوراً مرآتية بعضها لبعض َويرمز لَها بالمصاوغ L والمصاوغ D. تحتوي البروتينات فعلياً على المصاوغات L فقط.

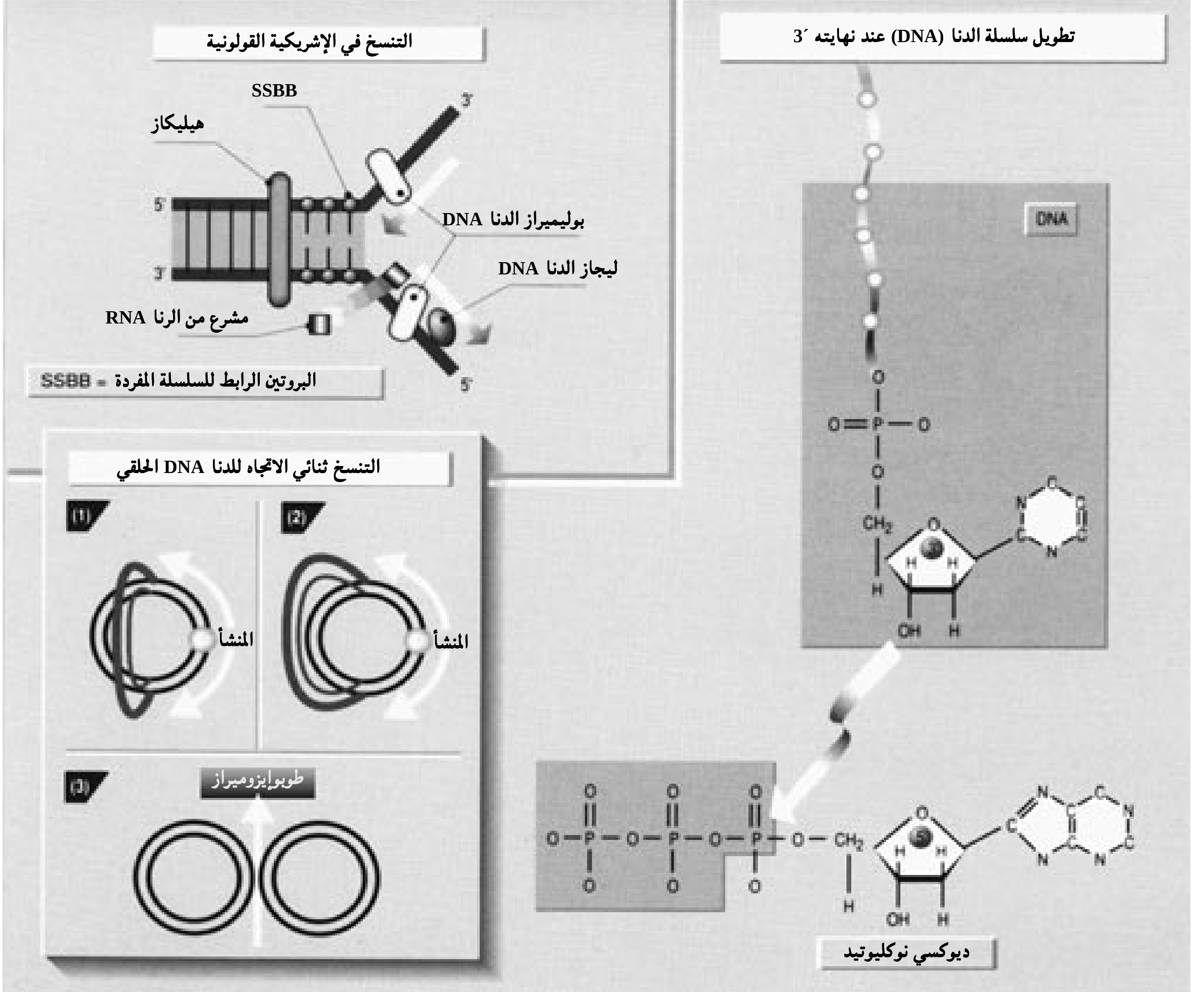
تتكاثف الأحماض الأمينية في مكاثير من خلال **الروابط الببتيدية** التي تربط بين المجموعة الأمينية لأحد الأحماض والمجموعة الكربوكسيلية لحمض آخر مع تحرير جزيء ماء. فإذا كان عدد الأحماض الأمينيّة في السلسلة أقل من 30 تسمى هذه السلسلة **الببتيد** (Peptide) أو **عديد الببتيد** (Polypeptide). ويمكن أن يتراوح عدد الأحماض الأمينية في عديد الببتيد (طولها) بين 3 (مثل الجلوتاثيون) وأكثر من ألف. ولكل عديد ببتيد نهاية أمينية حرة عند إحدى نهايَتَيه ونهاية كربوكسيلية حرة عند النهاية الأخرى. وتتألف البروتينات من عشرين نمطاً من الأحماض الأمينية مما َيعني أنه إذا كان طول مكثور الأحماض الأمينيّة يساوي 200 حمضا أمينيا فإننا نكون أمام 20^{200} بنية محتملة له. وهذا ما يوفر تنوعاً هائلاً في بنية البروتين ووظيفته.

إن للبروتينات أربعة مستويات بنيوية:

1 ـ **الأولية:** وتضم التسلسل الخطي للأحماض الأمينية مع مكان وجود الروابط ثنائية السلفيد.
2 ـ **الثانوية:** تطوي البروتين في بنى كالحلزات ألفا والصفائح المطوية.
3 ـ **الثالثية:** التطوي المناطقي (النّاحي) بَيْن الصفائح المطوية والحلزات ألفا والذي تحدده الروابط غير التساهمية.
4 ـ **الرابعية:** الارتباط غير التساهمي لسلاسل الوحيدات عديدة الببتيد المختلفة ضمن جزيء بروتيني واحد (مثل الهيموجلوبين "Hb").

عديدات السكاريد هي مكاثير من السكريات (تدعى أيضاً سكاريدات)، من أمثلتها النشاء (الشكل التخزيني للجلوكوز في الخلايا النباتية) والسلولوز (جزء من جدار الخلية النباتية) والجليكوجين (الشكل التخزيني للجلوكوز في الخلايا الحيوانيّة). يمكن للارتباطات هنا أنَّ تكون بأشكال عديدَة متنوعة، ويمكن لعديدات السكاريد أن توجد بأشكال متفرعة عديدة متنوعة.

8 ـ تنسخ الدنا (DNA)



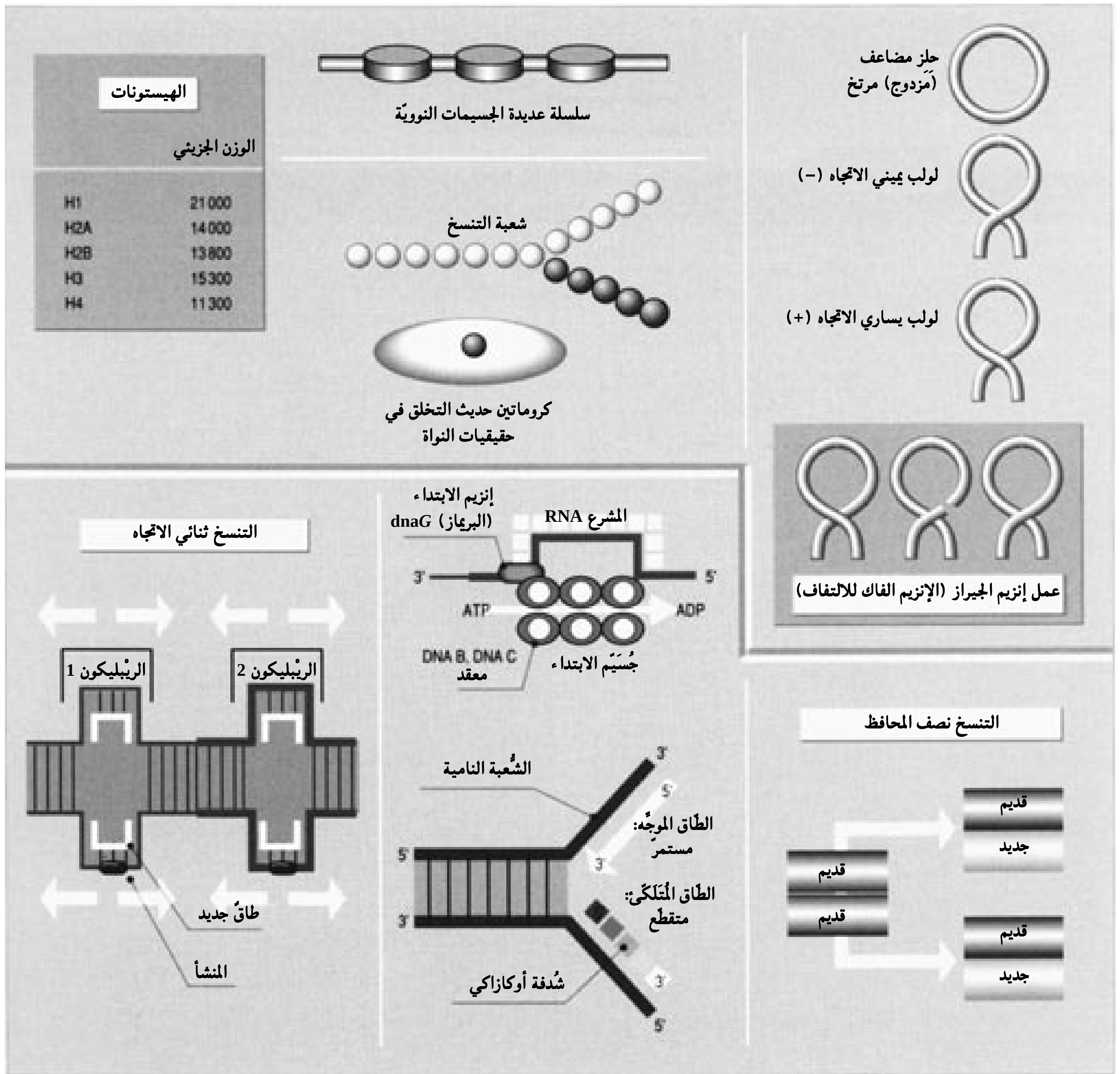
شكل 8-1

تنسخ الدنا (DNA): (1) تخليق سلسلة DNA؛ (2) وابتداؤها؛ (3) وإنهاؤها؛ (4) وضمها إلى البروتينات الكروموسومية؛ (5) والتأشب؛ (6) وتصليح الدنا (DNA). تتحد السلسلة الجديدة من الدنا (DNA) مع واحدة قديمة وهذا ما يدعى التنسخ **نصف المحافظ** من خلال **الشعاب الناميّة** (Growing forcks) يكون التنسخ **ثنائي الاتجاه** بحيث يتم نسخ الطاقين. وندعو كلٍّ منطقة نسخت بالريبليكون. وتندمج في النهاية الريبليكونات. وفي حقيقيات النواة ينفك الحلز المزدوج في عدة مواضعَ في الآن ذاته ويتنسخ بالاتجاهين حتى ترتبطَ في النهاية القطع المستنسخة لتشكل طاقاً جديداً متمماً من الدنا (DNA) (cDNA).

يبتدئ **الانفكاك** (Unwinding) بعد إشعار خلوي مناسب يحرض جملة **الهيليكاز** الإنزيمية على الارتباط بمتوالية نوكليوتيدية خاصة وفك الحلز في المنطقة المجاورة لإحداث **شعبة التنسخ**. يحدث هذا الانفكاك تماماً أمام إنزيم بوليميراز الدنا (DNA) المتحرك خلف الهيليكاز ليقوم بنسخ الطيقان التي انكشفت.

التنسخ:

يبتدئ التنسخ بتخليق متوالية من الحمض الريبي النووي (RNA) تدعى المشرع (Primer). يتم ذلك عند نقطة انطلاق الانتساخ على الطاقين المنفكين وتتواسطه فعالية **الابتداء «البريماز»** (Primase) الإنزيميّة لبوليميراز الدنا (DNA) ألفا (DNA polymerase α). (يدعى جين إنزيم الابتداء



شكل 2-8

«البريماز» باسم *dnaG*) يبدأ البوليميراز عملية التطويل عند النهاية ́3 من المشرع وتتقدم هذه العملية بصورة متواصلة على طول **الطّاق الموجّه** ́5←́3 (Leading strand). أما على الطاق المُسَمّى **بالطّاق المُتلكّئ** (Lagging strand) فلا بد للتطويل من أنَّ يجري بالاتجاه ́5←́3 ويسير بالاتجاه المعاكس. هذا يعني أن التنسخ على هذا الطاق يتم بصورة **متقطعة** ويتوقف بصورة دورية بانتظار المزيد من انفكاك الطاق. وينجم عن ذلك شُدف من الدنا (DNA) المتمم تدعى **شدف أوكازاكي** ويبلغ طولها في حقيقيات النواة بين 100 و 200 ديوكسي نوكليوتيد. ويتم تشكيل هذه الشدف عندما ترتبط بروتينات تدعى **جسيمات الابتداء أو الشروع** (Primosomes) إلى المعقد دنا DNA ـ رنا RNA وتنشط تفاعل البوليميراز. وبعد تشكيل شدف أوكازاكي يتم نزع المشارع واستبدالها بمتواليات من الدنا (DNA) ويتم ربط الشدف بعضها إلى بعض بوساطة إنزيم **الليجاز**. أما أخطاء التوافق بين القواعد والتي قد تحدث خلال عملية التطويل فيكتشفها البوليميراز دلتا الذي يصحح أخطاء «نسخ» القَواعد (Proofreading).

الهيستونات:

يكون الدنا (DNA) في نواة حقيقيات النوى مترافقاً ومتحداً مع بروتينات نووية تدعى الهيستونات. وتسمح الشحنة الموجبة لهذه الأخيرة بارتباطها مع الهيكل الفوسفاتي لجزيء الدنا (DNA). ويعرف الجُسَيِّم النووي (Nucleosome) بأنَّه لفة شبيهة بالقرص من الدنا (DNA) الملتف مرة ونصف حول تجمع من البروتينات تتضمن جزيئين من كل من الهيستونات H4 وH3 وH2B وH2A . أما **عديد الجسيمات النووية** (Polynucleosome) فيتألف من العديد من الجسيمات النووية المرتبطة فيما بينها بالدنا (DNA) الرابط. ويتكاثف **الكروماتين** المتشكل من المعقد بروتين دنا (DNA)، فيما يسمى **الكروموسومات**.

9 ـ الدنا (DNA)

تصليح الدنا DNA

تصليح الدنا (DNA)

اعتكاس

نزع الألكلة الاستنشاطية الضوئية

مراحل
الاستئصال
الشق
الاستئصال
إعادة التخليق
الربط أو الوَصل

عمل ليجاز الدنا (DNA)

الإنزيمات
1 ـ جليكوزيلاز يوراسيل الدنا (DNA)
2 ـ نوكلياز انعدام البيريميدين (أو البورين) الداخلية
3 ـ بوليميراز الدنا DNA + ليجاز الدناDNA

تغير الأساس: عوامل الألكلة؛ إشعاع مؤين (IR)
فقدان الأساس: نزع البورينات بالأحماض أو الحرارة
أساس غير صحيح: C -U؛ - A هيبوزانثين
كسر في الطاق: بليوميسين؛ إشعاع مؤين (IR)
غرز أو خبن: العوامل المقحمة
مثنوي البوتيل الحلقي: التشعيع بالإشعاع فوق البنفسجي (UV)
ارتباط متصالب للطيقان: ميتوميسين C

يوراسيل

سيتوزين

أسباب الطفرات
كيميائية؛ تشعيع؛ أخطاء تنسُّخ
من خلال
انزياح الإطار
أو
استبدال الأسس
ازدواج الأسس
غرْز
خَبْن

حلقة البوتيل الحلقيّ

المثنويّ ثيمين ـ ثيمين

تشكل مثنويّ البيريميدين

بروميد الإيثيديوم

طفرة

تَنَسُّخ

تَنَسُّخ سَويّ

بروميد الإيثيديوم

إقحام وانزياح الإطار

سكر

ثيمين

UV

مثنوي الثيمين

إشعاع فوق البنفسجي UV

شكل 9-1

تصليح الدنا (DNA):

يشير هذا التعبير إلى آليات المحافظة على ثباتية الدنا DNA واستقراره من خلال إزالة أخطاء متوالية القواعد التي قد يحدثها الضرر الناجم عن بعض الكيماويات أو التشعيع؛ أو تلك الناجمة عن أخطاء خلال التنسخ. وبديهي أنَّ ثباتيّةَ الدنا DNA أمر بالغ الأهمية للحفاظ على المعلومات الوراثية. فبقاء الأنواع سيكون مهدداً بالأخطاء التي تحدث في الخلايا الجنسية سريعة الانقسام، أما تلك الخلايا التي قد لا تنقسم في سنوات (الكبديّة والدماغية مثلاً) فستصبح الوظائف الخلويّة فيها غير ممكنة.

في الإشريكية القولونية يدخل البوليميراز I بشكل وسطي قاعدة خاطئة كل 10^4 زوج من القواعد. ويبلغ طول الجينات في هذه الجرثومة نحو 10^3 قاعدة. هذا يعني نظرياً أن خطأ سيحدث عند كل جين عاشر (أي بمعدل 10^{-1} خطأ «أو طفرة»/جين/ذريّة). أما المعدل الحقيقي للأخطاء في هذه الجرثومة فهو أقل بكثير ويبلغ نحو 10^{-5} خطأ/جين/ذرية. ويعتقد أن المعدل ذاته موجودٌ في حقيقيات النواة التي لا بد وأن تملك آليات لتصليح الأخطاء الحادثة في مناطق الترّميز من الجينات.

الطفرات هي تغيرات ثابتة في بنية دنا DNA الجين. وهي قد تكون صامتة أو يتم **التعبير عنها** كتغيرات في النمط الظاهري (Phenotypic). وقد تكون الطفرات واحدا مما يأتي:

1 ـ **طفرات انزياح الإطار** التي تنجم عن:

(أ) خبن (Deletion) زوج من القواعد أو إحصار أزواج القواعد.

(ب) غرز أزواج جديدة من القواعد.

2 ـ **استبدال القواعد** الذي قد ينجم عن:

(أ) التبدالات (Transversions): وتنجم عن استبدال البيريميدين بالبورين أو العكس.

(ب) الانتقالات أو التحولات (Transitions): وتنجم عن استبدال بورين بآخر أو بيريميدين بآخر.

تتضمن **اختبارات المسرطنات الكامنة** اختبارات لتحري آثارها المسرطنة على الجراثيم، مما يشير إلى أن التغيرات التي تصيب الدنا (DNA) تشارك في حالتي التسرطن (Carcinogenesis) والتطفير (Mutagenesis). أحد هذه الاختبارات هو **اختبار أميز** (Ames test) الذي يتم فيه استنبات ذرية من السلمونيلة غير القادرة على تخليق الهيستيدين في طبق بتري يحوي وسطاً غذائياً خالياً من الهيستيدين؛ وهذا يعني أن أية جرثومة تنمو هي طفرة سوية. بعد ذلك يضاف العامل المسرطن المفترض فتتشكل العديد من الطفرات (التي يستطيع بعضها تخليق الهيستيدين) وتظهر على شكل مستعمرات واضحة للعيان على الأجار. وقد تم تحديد ذريات عديدة يستجيب بعضها للمواد المطفرة التي تسبب استبدال القواعد ويستجيب بعضها الآخر للمواد المطفرة التي تحدث غرزاً أو خبناً، أي انزياح الإطار. وهذا ما يتيح إمكانية تحديد آلية عمل المطفر/المسرطن تجريبياً.

يتأثر **التصليح** بما يدعى **تصحيح أخطاء النسخ** (Proofreading). وأول ما اكتشفت هذه الفاعلية في إنزيمات البوليميراز الموجودة في الإشريكية القولونية. ويعتقد أن البوليميراز I يملك فعالية النوكلياز الخارجية '3←'5 التي تمنحه القدرة على القيام بعملية كشف الأخطاء في متواليات القواعد (الأسس) المُضافة حديثاً واستئصال ما ليس متوافقاً منها واستبدالها بالقواعد الصحيحة المتوافقة.

تصليح مثنويات البيريميدين:

يؤدي تعرض الدنا DNA للأشعة فوق البنفسجية (UV) إلى تشكل هذه المثنويات التي ترتبط فيها ثمالتا بيريميدين متجاورتان في طاق واحد ارتباطاً تساهمياً. ويكتشف التشويه أو الانفتال (Distortion) الذي يحدثه المثنوي بمجموعة من البروتينات هي نواتج التعبير عن مجموعة من الجينات تدعى «جينات الأشعة فوق البنفسجية» (*uvrABC genes*). وتتكون هذه البروتينات من مربوع (Tetramer) مؤلف من بروتينين A (P_{uvrA}) وبروتينين B (P_{uvrB}) ويقوم البروتين C (P_{uvrC}) بقطع الطيقان في موضعين يبعدان عن موضع المثنوي 4 نوكليوتيدات في الجانب '3 و8 نوكليوتيدات في الجانب '5. يقوم بعدها الهيليكاز (P_{uvrD}) بفك ازدواج القطعة المستأصلة (12 نوكليوتيد) فتبتعد عن الجزيء ليبدأ البوليميراز I بالحركة ضمن الثغرة الحادثة ويستخدم النهاية المُقتطعة '3 كمشرع والطاق السليم كمرصاف ليقوم بتخليق القطعة المُستأصلة. وفي النهاية يقوم إنزيم الليجاز بربط القطعة المضافة مع الطّاق الأصلي.

تستخدم طريقة «تصليح الاستئصال» هذه أيضاً في الخلايا لإزالة الارتباطات المتصالبة الناجمة عن تأثيرات بعض الأدوية المستخدمة في علاج السرطانات كالسيسبلاتين والميتوميسين C والخردل النِّتروجيني.

> **ملاحظة:** تحتوي الإشريكية القولونية على إنزيم لياز الدنا الضوئي (DNA photolyase) الذي يرتبط إلى المنطقة المشوهة بسبب المَثنوي ثم يتعرض للتنشيط الضوئي ويشطر المثنوي.

تصليح السيتوزين منزوع الأمين:

قد يتعرض السيتوزين خلال فترة حياة جزيء الدنا DNA ـ وبشكل تلقائي ـ لنزع الأمين متحولاً إلى يوراسيل. وبما أنَّ الأخير يمكن أن يزدوج مع الأدينين (A-U) فقد يكون هذا التغير الكيميائي مطفراً. ويتم التعرّف على وجود اليوراسيل في الدنا DNA بوساطة إنزيم «جليكوزيداز يوراسيل الدنا DNA» الذي يكسر الرابطة بين اليوراسيل وديوكسي الريبوز بعملية الحلمهة، مما يُحدث ثغرة تُدعى موضع اللابيريميدين (AP Site) (أي موضع يغيب فيه الأساس البيريميديني فلا يحتوي على السيتوزين ولا الثيمين). يقوم إنزيم نوكليازَ اللابيريميدين الداخلية (AP Endonuclease) بالتعرف على الثغرة المُحدثة من نزع اليوراسيل فيقطع هيكل الدنا DNA بالقرب من الأساس المفقود. بعد ذلك يقوم البوليميراز I بإبعاد ديوكسي الريبوز المفسفت المُقتطع ويغرزُ السيتوزين مقابل ثمالة الجوانين السليمة في الطّاق المتمم الآخر. وأخيراً يقوم الليجاز بربط الطّاق المقتطع من جزيء DNA.

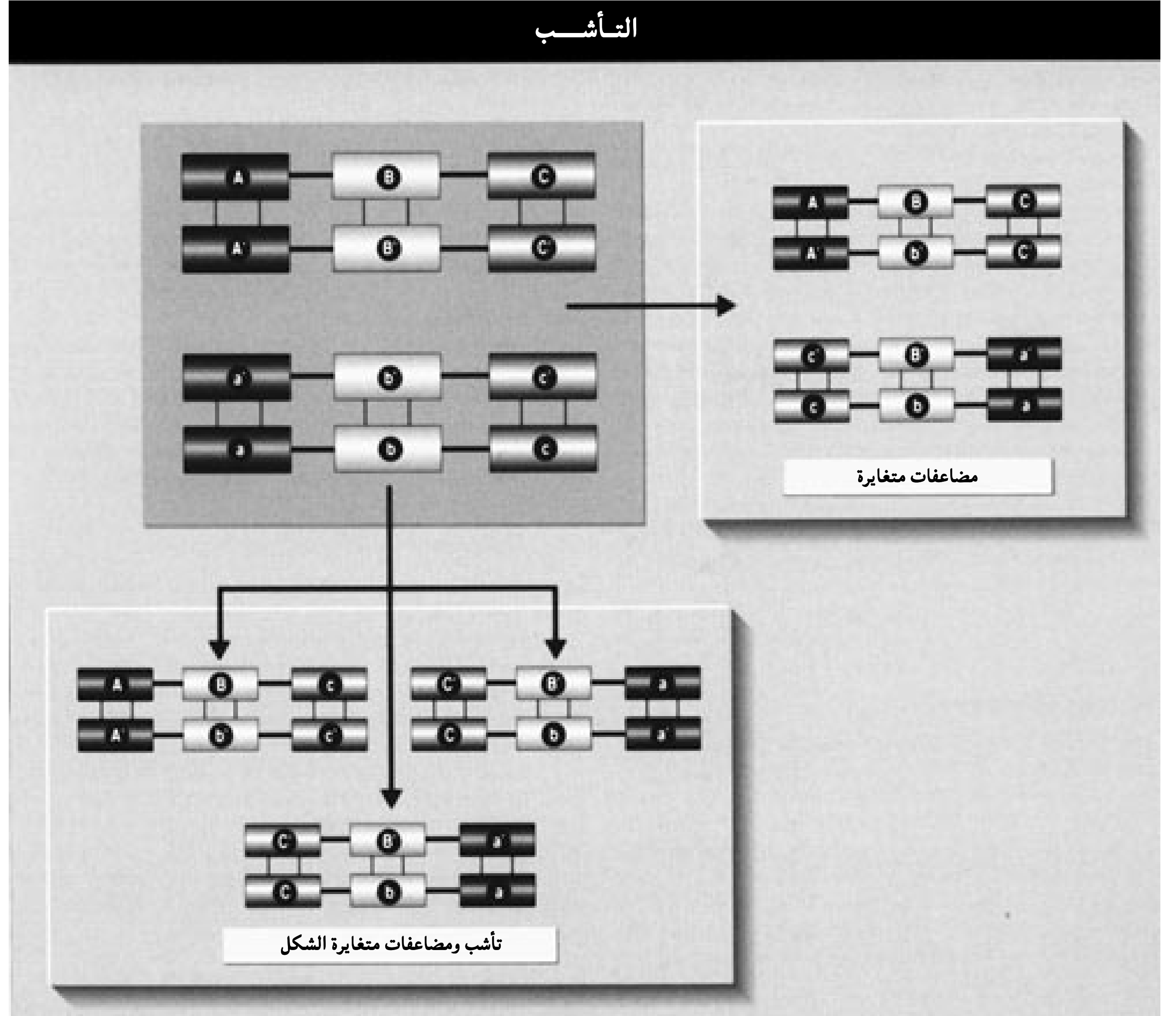
الأدواء المرتبطة بالخلل في تصليح الدنا DNA:

وتضم هذه كلاً من الورم الأرومي الشبكي وفقر الدم بحسب فانكوني وجفاف الجلد المصطبغ.

جفاف الجلد المصطبغ هو أكثرها وضوحاً لنا. ويورث هذا الداء النادر على شكل خلة (صفة) كروموسومية جسدية متنحية. ويكون المرضى مفرطي الحساسية تجاه UV وضوء الشمس، وتظهر عندهم إصابات جلدية بعد الولادة مباشَرةً: ضمورات الأدمة وتندب الأجفان وتقرح القرنيّة. ويظهر أيضاً النمش والتقرحات الجلديّة التي يتلوها حدوث السرطانات.

ينجم الداء عن عيب في إنزيم النوكلياز الخارجية التي تكسر الطاق عند موضع المثنويات البيريميدينية التي تنجم عن الأشعة UV. وقد وجد أن الأرومات الليفية الجلدية عند هؤلاء المرضى تحتوي على هذا الإنزيم المعيب. وتؤدي الطفرات في واحدة من تسعة جينات مختلفة على الأقل إلى حدوث الداء. وبالرغم من ندرة حدوث الداء، فإن نحو 1٪ من الناس يحملون على الأقل واحدة من الجينات الطافرة.

10 ـ التأشب (Recombination):



شكل 10-1

مقدمة:

التأشب هو تبادل (Exchange) أو تعابر (Crossing over) كتلة من الجينات بين كروموسومين متماثلين. ويحدث التأشب خلال عملية الانتصاف (Meiosis) في الكائنات المتكاثرة بالجنس، ويحدث في النباتات والحيوانات وحتى في العُضيّات كالمتقدرات والبلازميدات. وتضم عملية التأشب: (1) كسر جزيئي الدنا DNA مزدوج الطّاق المتماثلين؛ (2) تبادل كلا الطاقين عند نقطة الانكسار؛ (3) تبادل الجينات؛ (4) انفصال الطاقين المتبدلين من الدنا DNA. وتدعى هذه العملية التي يتشكل خلالها جزيئات جديدة من الدنا DNA **بالتأشب العام** (General recombination). أما عملية انتقال جين من كروموسوم إلى آخر أو من جزء من كروموسوم إلى جزء آخر فتدعى **المناقلة أو تغيير الموضع** (Transposition) التي لا تتطلب الدرجة ذاتها من التماثل بين الكروموسومات الذي يتطلبه التّأشّب العام. ولعل من وظائف إعادة ترتيب (أو مُراتبة) الجينات: (1) تصليح الدنا DNA المتأذي؛ (2) توليد أنواعٍ جديدة من الدنا DNA، الأمر الذي يعتبر حدثاً تطورياً هاماً؛ (3) تنظيم التعبير الجيني.

> ***ملاحظة:*** يمكن تبادل أشكال مختلفة من الجين تدعى الألائل (Alleles) بوساطة التأشب العام، ويمكن أن يحدث ذلك على نفس الموضع الكروموسومي.

آلية التأشب:

يمكن في البداية لطيقان الدنا DNA أن ترتبط إلى بعضها بازدواج الأسس غير التساهمي لتشكل ما يدعى **المفاصل المتراكبة** التي قد تصبحُ دائمة بالتخليق اللاحق لجزيئات الدنا DNA.

إنزيمات التأشب:

يتم توليد الدنا DNA وحيد الطاق من أجل التأشب بوساطة مجموعة من البروتينات هي بروتينات التأشب B (P_{recB}) و C (P_{recC}) D و (P_{recD}) التي هي منتجات لجينات التأشب *B (recB)* و *C (recC)* و *D (recD)* وتشكل هذه البروتينات جملة إنزيمية بروتينية معقدة. وفي الإشريكية القولونية، يتعرف هذا المعقد على متوالية خي (*chi* sequence) (تضم التسلسل: ´3-GCTGGTGG-´5) ويقوم بقطع الطاق على بعد 4-6 نوكليوتيدات من النهاية ´3 لهذه المتوالية. بعد ذلك يقوم المعقَد البروتيني بفك التفاف طاقي الدنا DNA الأمر الذي يتطلب حلمهة ATP.

يستخدم بروتين التأشب A (recA protein) في الإشريكية القولونية جزيئات ATP ليحفز تمثل طاق الدنا DNA المفرد إلى جزيء مزدوج. ويعمل هذا البروتين على: (1) الارتباط إلى الطاق المفرد فيتشكل معقد يرتبط إلى الدنا DNA المضاعف؛ (2) فك التفاف الطاق المضاعف ثم «قراءته» بحثاً عن متواليات متممة للطاق المفرد المرتبط به؛ (3) فك المزيد من الالتفاف مما يسمح بحدوث الازدواج بين الطّاق المفرد وإحدى طيقان الدنا DNA المضاعف؛ (4) أستمرار عملية التبادل على طول الدنا DNA المضاعف، (وهذه هي الآلية التي تتم بها) عملية هجرة الفروع المذكورة أعلاه. بقي أن نشير إلى أن هذه العمليات كلها تتطلب حلمهة ATP.

استجابة النجدة (SOS Response):

في الأحوال الطبيعية يكون لدى الإشريكية القولونية كميات قليلة من بروتين التأشب A (P_{recA}) بسبب الكبت الذي، يمارسه البروتين P_{lexA} على إنتاج الرنا المرسال (mRNA) الخاص به. كما يقوم هذا البروتين بكبت إنتاج العديد من بروتينات التصليح، أما عندما يتعرض دنا DNA الإشريكية القولونية للأذيّة فإن الخلية تبتدئ ما يدعى «استجابة النجدة» مولدة مئات النسخ الجديدة من بروتين التّأشب A (P_{recA}): (1) يرتبط الطّاق المفرد المتأذي من الدنا DNA مع ما هو موجود في الخلية من P_{recA}، (2) ويرتبط المعقد الناتج مع البروتين الكابت lexA ويَشْطُرُ روابطه بين الألانين والجليسين فتتثبط فعاليته الكابتة. وهنا لا بد من ملاحظة أنَّ البروتين P_{recA} لا يعمل كإنزيم تأشب فقط بل كبروتياز أيضاً كما يوحي فعله على البروتين P_{lexA}. ومما يُذكَرُ هنا أيضاً هو تنشيط جين آخر عند تثبيط lexA. هذا الجين هو *uvrA* الذي يقوم منتجه (النوكلياز uvrA) باستئصال مثنويات الثيمين الناجمة عن أذيّة التشعيع بالضوء فوق البنفسجي.

العناصر الجينية المتحركة (Mobile Genetic Elements "MGE"):

وتدعى أيضاً العناصر القابلة للانتقال (Transposable elements) أو الينقولات (Transposons). وتقوم هذه العناصر بتوسط المراتبات (Rearrangements) الكبيرة التي لا يمكن حدوثها من خلال التأشب العام. والبلازميدات هي من هذه العناصر الهامة التي توجد في طليعيّات النواة؛ وهي جزيئات DNA مضاعفة وحلقية يمكنها التضاعف بشكل مستقل مما يعني أنها ريبليكونات. والريبليكون هو أي قطعة محددة من الدنا DNA تملك منشأ تنسخ خاص بها. وتتضمن الريبليكونات البلازميدات أو الكروموسومات الجرثوميّة أو مناطق من دنا DNA حقيقيات النواة.

تحمل البلازميدات الجينات المسؤولة عن: (1) توليد الذيفانات الجرثومية؛ (2) استقلاب المستقلبات والمواد الكيميائية الأخرى؛ (3) تعطيل فعالية المضادات الحيوية. وهذا يعني أنها أدوات تطور وتلاؤم. كما يستخدمها المهندسون الوراثيون لإدخال جينات جديدة إلى الخلايا؛ وقد سمى هؤلاء المهندسون الجزيئات الشبيهة بالبلازميدات والتي يستخدمونها لنقل المعلومات الوراثية بين الخلايا بالنواقل (Vector).

وفي التأشب قد تكون البلازميدات أحد نوعين: بلازميدات إخصابية (F^+ factor plasmids) وبلازميدات مقاومة المضادات الحيوية (R^+ factor plasmids) [fertility = F (خصوبة)؛ Resistance = R (مقاومة)].

البلازميدة الإخصابيّة:

يمكن لمتواليات الدنا DNA في البلازميدات الإخصابية أن تنتقل بين الجراثيم كما يلي:

1 ـ تثبت خلية جرثومية «ذكر» (F^+) نفسها إلى خلية جرثومية «أنثى» (F^-) بوساطة الشعرة الجنسية «الشعرة الإخصابية» (Sex pilus) على سطحها.
2 ـ تنكمش الشعرة لتقرب الخليتين من بعضهما حتى يصبحا على تماس. يقطع إحدى طاقي البلازميدة ويفك التفاف جزيء الدنا DNA المضاعَف.
3 ـ تعبر النهاية ´5 من الطّاق المقطوع إلى «الخلية الأنثوية». وهناك يتم تخليق طاق متمم والحصول على البلازميدة الحلقية المضاعفة.

تصبح الخلية المتقبلة الآن إيجابية عامل التخصيب أي (F^+)، وتحمل البلازميدة المنقولة المعلومات الوراثية المطلوبة لإنتاج الشعرة الجنسية.

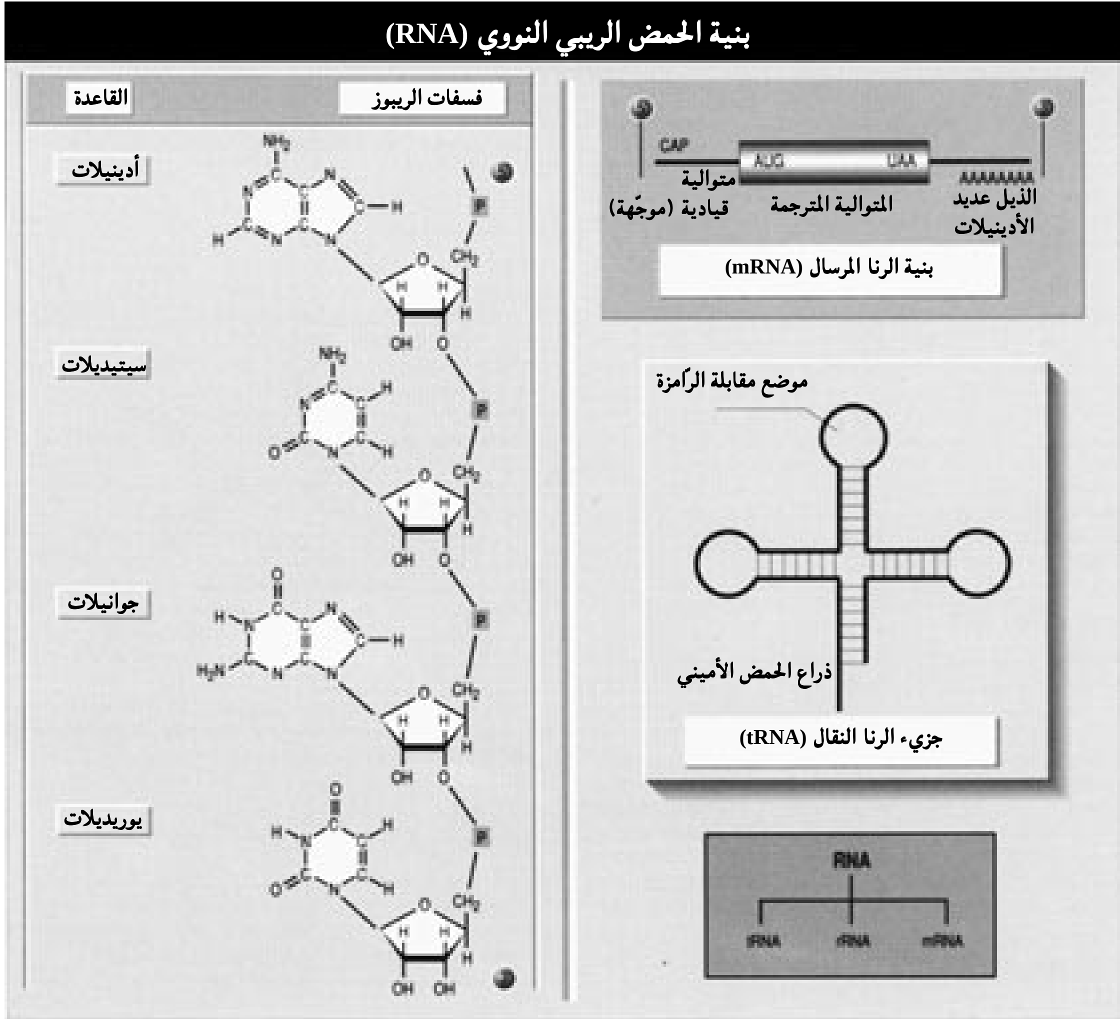
ويمكن للبلازميدة الجديدة أن تبقى منفصلة عن الكروموسوم الجرثومي الأساسي أو أن تقحم فيه لتكون جزءاً صميمياً منه، وهنا تبدي الجرثومة تواتراً عالياً من التأشب (High frequency of recombination "HFR"). وهذه الخلية لا تعطي البلازميدة الإخصابية فقط خلال النقل بل تنقل كافة المعلومات الوراثيّة الموجودة في كروموسومها. كما يمكن لهذه الخلية أنَّ تُزيْل العامل F من كروموسومها لتعود إلى الحالة الأصليّة (أي F^-).

وليست البلازميدات الإخصابية الوسيلة الوحيدة لنقل المعلومات الوراثية بين الخلايا الجرثومية. فهذه المعلومات قد تنقلها أيضاً عناصر وراثية متحركة (MGE) أخرى هي **العاثيات الجرثوميّة** (Bacteriophages)؛ والعاثية هي الڤيروس الذي يُعدي الجرثومة.

بلازميدات مقاومة المضادات الحيوية (R Factor plasmids):

وقد دعيت كذلك لأنها تقوم بوظيفة مقاومة المضادات الحيوية. ويمكن للجرثومة أن تطور مقاومة لواحد أو أكثر من المضادات الحيوية إذا تلقت بلازميدات مقاومة المضادات الحيوية التي قد يحتوي كل منها على عامل نقل المقاومة (RTF) إضافة إلى العديد مما يُدعى الجينات r. ويعطي التعبير عن هذه الجينات إنزيمات تعمل على تعطيل المضادات الحيوية كالتتراسيكلين والستربتوميسين والكلورامفينيكول والسلفانيلاميد. أما البلازميدات الصغيرة التي ينقصها وجود (TRF) فتوفر مقاومة لأحد المضادات الحيوية فقط عندما يتم نقلها.

11 ـ الحمض الريبي النووي (الرنا: RNA)



شكل 1-11

الحمض الريبي النووي (الرنا: RNA) هو مكثور خطي غير متفرع يتماثل تركيبه الكيميائي مع الدنا DNA إلا في: (1) السكر هو الريبوز وليس ديوكسي الريبوز؛ (2) يزدوج الأدينين مع اليوراسيل (A-U) وليس الثيمين؛ (3) يوجد بشكل سلسلة وحيدة وليس مضاعفاً كما هو حال الدنا DNA. وقد يحتوي نوعاه [الرنا النقال (tRNA) والرنا الريباسي (rRNA)] على نوكليوزيدات معدلة أو محورة مثل 2- ميثيل الأدينوزين و5- ميثيل السيتوزين وغيرها. إن متوالية الأسس في جزيء الرنا RNA تعكس أسس طاق الدنا DNA الذي انتسخ منه. أما في حالة الحمض الريبي النووي المرسال (mRNA) فإن المعلومات التي يحملها تخول الخلية تخليق البروتينات المُرَمَّزة من قبل الجينات بمنتهى الدقة.

أنواع الرنا (RNA):

يمكن تصنيف جزيئات الرنا RNA بحسب توضعها في الخلية أو مدى ثباتيتها أو وظيفتها. وهكذا؛ فإن mRNA هو حامل المعلومات الوراثية، وtRNA هو أحادي الطاق ويحمل الحمض الأميني الصحيح إلى ماكينة تخليق البروتينات في الخلية (الريباسات)، أما rRNA فهو جزء من بنية هذه الريباسات.

الرنا المرسال (mRNA):

قد يكون **أحادي السيسترون** (أحادي المقرون أو أحادي الجين) (Monocistronic) أو **متعدد المقارين** (متعدد الجينات أو متعدد السيسترونات) (Polycistronic).

تكون جزيئات mRNA في حقيقيات النواة أحادية المقرون دوماً، بمعنى أن الجزيء الواحد منها يحمل معلومات عن بروتين واحد فقط؛ أما في طليعيات النواة فتكون جزيئات mRNA متعددة المقارين ويحمل كل منها معلومات عن أكثر من بروتين. ويكون mRNA عموما غير مستقر فهو يتكسر بسرعة بعد انتساخه. وقد يتم تخزين بعض جزيئاته بشكل عاطل إلى حين الحاجة كما هو الحال في بيوض البرمائيات أو البيوض غير المخصبة؛ حيث تبقى فيها جزيئات mRNA «صامتة» حتى الإخصاب.

بنيوياً، يختلف mRNA عن باقي الأنواع لأنَّه يعمل كمرصاف **لترجمته** (Translation) إلى بروتين. فنجد «القلنسوة» عند النهاية 5َ من جزيء mRNA الخطي؛ والتي تتكون من 7-ميثيل الجوانوزين ـ 5َ -ثلاثي الفسفات، وتقوم بحماية النهاية 5َ من فعل الفسفاتاز والنوكلياز، وتعمل كموضع يتعرف عليه عامل الابتداء الريباسي (راجع الفصل 16). (لاحظ أنه قد توجد على طول الطاق أيضاً ثمالات من السيتيدين الممثيل في الموضع 5 والأدينوزين الممثيل في الموضع 6). بعد القلنسوة تأتي **المتوالية القيادية أو الموجهة** التي يتلوها مباشرة **الرامزة (أو المتوالية)** الابتدارية (Initiation codon) (أو **رامزة الابتداء**) (راجع الشكل 16-1)، وفي معظم الحالات تكون أدينين ـ يوراسيل ـ جوانين (AUG). يلي ذلك **المنطقة المرمزة** التي تنتهي الرسالة التي تحملها بما يُسمّى **الرامزة الإنهائيّة (رامزة الإنهاء)** التي قد تكون UGA أو UUA أو UAG. أما عند النهاية 3َ من جزيء mRNA فنجد **متوالية المقطورة غير المترجمة** التي يتلوها الذيل عديد الأدينيلات (poly A) ذو الوظيفة المجهولة؛ والتي قد تكون المساهمة في ثباتيّة الجزيء واستقراره.

الرنا الريباسي (rRNA):

ويشكل نحو 80٪ من مجموع جزيئات الرنا (RNA) الخلوية، وهو مستقر استقلابياً، الأمر الذي يعود بشكل رئيسي لارتباطه مع البروتينات الريباسية. تتألف الريباسة في حقيقيات النواة من وحيدتين: الوُحَيْدة S40 والوحيدة S60 (S هي وحدة سفيدبرج التي تدل على الحجم والوزن الجزيئي النسبيين للجزيئات الكبرويّة). وتحتوي الوُحَيدَتَان معاً على نحو 75 بروتيناً وأربعة أنواع مختلفة من جزيئات rRNA مختلفة الأحجام. تحوي الوُحَيْدة S40 أكثر من 50٪ من بروتينات الريباسة وجزيئاً واحداً من rRNA (S18)؛ أما الوُحَيْدة S60 فتحوي بقية بروتينات الريباسة وثلاثة جزيئات من rRNA هي S5 وS5.8 وS28. يتم تخليق الجزيئات S5.8 وS18 وS28 من rRNA داخل النويّات، أما S5 فتتخلق في جَبْلَة النواة (Nucleoplasm).

تكتسب جزيئات rRNA بنية ثانوية فتزدوج الأسس ضمن الجزيء سامحة بتشكيل مناطق حلزية. كما يمكن لها أن تشكل ما يدعى عرى ملقط الشعر (Hairpin). وعلى سبيل المثال، تكون هيئات جزيئات S5 ومتوالياتها النوكليوتيدية ثابتة بوضَوح من الناحية التطورية؛ بحيث نجدها متماثلة في الإشريكيّة القولونية والإنسان. وإذا غاب S5 عن الريباسة فإنها تفقد قدرتها على ترجمة mRNA إلى بروتين. وتحتوي جزيئات rRNA الكبيرة على العديد من النوكليوتيدات المحورة وخاصة مثيلة (Methylation) الريبوز عند الموضع 2َ والأسس في مواضع مختلفة والتي يمكن أنَّ تكون ضروريّة لمعالجة (Processing) طلائع rRNA.

ملاحظة: قد توفر مثيلة الأسس في rRNA عند الجراثيم مقاومة للمضادات الحيوية. فعلى سبيل المثال يمكن للعنقودية الذهبية أن تطور مقاومة للمضادات الحيوية اللينكوميسين والإريثروميسين إذا هي اكتسبت بلازميدة تحمل جيناً ترمز لإنزيم الميثيلاز (Methylase) الذي يمثيل النتروجين 6 من الأدينوزين الموجود في الحمض الريبي النووي الريباسي S23. وتمنع هذه المثيلة الإريثروميسينَ من الارتباط بالوُحَيدَةِ الريباسيّة الكبيرة في الجرثومة.

يمكن لجزيئات rRNA أن تتواسط عملية الترجمة من خلال ازدواجها مع مناطق نوعية من mRNA، ومن خلال مساعدتها البروتينات في قيادة عملية جهاز الربط والتفصيل في الريباسة.

الرنا النقّال (tRNA):

ويشكل نحو 15٪ من مجموع جزيئات (الرنا RNA) الخلوية، ويقوم بعدة وظائف:

1 ـ يرتبط نوعياً بالأحماض الأمينيّة فيرفع مستويات فعاليتها لتشكيل الروابط الببتيديّة.
2 ـ يحمل الحمض الأميني إلى عديد الريباسات.
3 ـ يتعرف بدقة على الرامزة الصحيحة من الرنا المرسال (mRNA) والتي تناسب الحمض الأميني الذي يحمله.

ويحمل جزيء معين من tRNA نوعاً واحداً فقط من الأحماض الأمينية. وبالرغم من وجود 20 حمضاً أمينياً فقط؛ فإن الخلية تحوي ما لا يقل عن 50 نوعاً مختلفاً من tRNA. وهذا يعني أن الحمض الأميني يمكن أن يرتبط مع أكثر من نوعٍ من جزيئات tRNA التي يمكن أن نسميها **نظائر المُتَقبِّلات** (Isoacceptors).

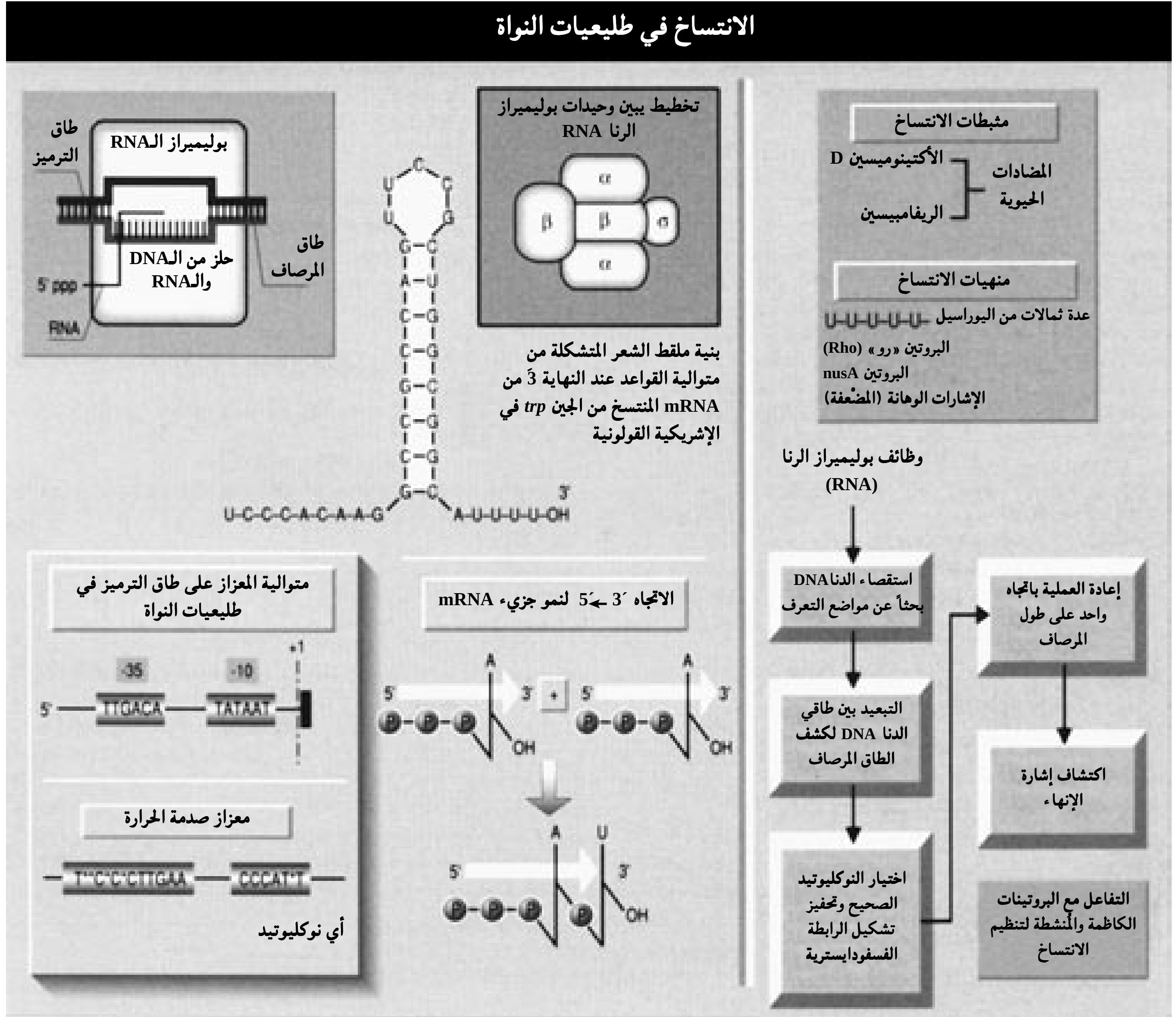
لجزيء tRNA موضعان فاعلان: (1) عند النهاية 3َ CCA-OH التي يرتبط إليها الحمض الأميني إنزيمياً (إذا كان tRNA يحمل الأرجينين مثلاً فإننا نرمز له بالرمز $tRNA^{Arg}$)؛ (2) **ثلاثيّة مقابلة الرامزة** (Anticodon triplet) التي تتعرف على الرامزة المتممة لها في جزيء mRNA الموجود ضمن المعقد الريباسي.

بنيوياً، يشكل جزيء tRNA من خلال ازدواج الأسس بنية ثانوية شبيهة بورق البرسيم (Clover leaf)؛ بحيث يقع موضع مقابلة الرامزة على واحدة من أوراق البرسيم أما موضع ارتباط الحمض الأميني فيقع على الجذع. ويحتوي tRNA على العديد من الأسس المحورة التي لم تعرف وظائفها على وجه الدقة، والتي قد تسهم في تآثراته مع البروتينات وثباتيّته.

نوع الرنا (RNA)	المختصر الإنجليزي	موقع التخليق	الوحدات *S	الوظيفة
المرسال	mRNA	جبلة النواة		مرصاف لتخليق البروتين
النقّال	tRNA	جبلة النواة	4S	نقَل الأحماض الأمينية إلى mRNA
النووي الصغير	snRNA	جبلة النواة		بنيوية للرنا وتنظيمية كروماتينية
النووي المتغاير	hnRNA	جبلة النواة	30-100S	طلائع للأنواع الأخرى من RNA
		جبلة النواة	5S	
الريباسي	rRNA	النوية	5.9-18S	جزء من بنية الريباسة
		المتقدرات	12-16S	
المرسال المتقدري	mt mRNA	المتقدرات	9-40S	مرصاف لتخليق البروتين
النقّال المتقدري	mt tRNA	المتقدرات	3.2-4S	نقَل الأحماض الأمينية إلى mRNA
الهيولي الصغير	scRNA	الشبكة الهيولية الباطنة والعصارة الخلوية	7S	انتقاء بروتينات التصدير

*S: وحدات سفيدبرج؛ معامل التثفل (Sedimentation coefficient)

12 ـ الانتساخ (Transcription) (1)



شكل 12-1

تخلق جزيئات RNA في الخلية بوساطة إنزيمات بوليميراز الرنا (RNA polymerases) التي تحفز تشكيل عديدات نوكليوتيد تكون تسلسلاتها النوكليوتيدية متممة للمرصاف من الدنا (DNA). ويتم تخليق الرنا (RNA) من ´5 إلى ´3. وفي طليعيات النواة (كالإشريكية القولونية التي أخذنا منها الكثير من المعلومات حولَ الانتساخ) يتم هذا التخليق في الهيولى، ويعمل الجزيء الناتج مباشرة كمرصاف لتخليق البروتين.

طليعيات النواة:

يحدث الانتساخ في الإشريكية القولونية في ثلاثة أطوار: الابتداء (Initiation) والتطويل (Elongation) والإنهاء (Termination)؛ ويتم تحفيزه بإنزيم بوليميراز واحد يتألف من أربعة أنواع من الوحيدات هي ألفا (α) (يوجد منها اثنتان) وبيتا (β) وبيتا فتحة (´β) وسيجما (σ) ويدعى كامل الإنزيم **«عَميم الإنزيم»** (Holoenzyme) وبنيته هي $\alpha2\beta\beta'\sigma$. وتقوم الوُحيدات بوظائف مختلفة: فالوُحيدة سيجما تميز موضع المعزاز (Promoter) وتبتدئ الانتساخ ثم تفترق عن الإنزيم؛ أما الوحيدة ´β فترتبط إلى المرصاف من جزيء الدنا DNA؛ أما الوُحيدة β فتربط النوكليوتيدات؛ وتبقى وُحيدتا ألفا مجهولتي الوظائف. ويدعى المعقد ذو البنية « $\alpha2\beta\beta'$» لبّ الإنزيَم»، وهو يحتوي على الموقع التحفيزيّ.

تخول الوحيدة سيجما إنزيم البوليميراز أن يجد منطقة المعزاز بسرعة دون الحاجة إلى فك طاقي جزيء الدنا (DNA) الحلزّي المزدوج، كما تعمل على إنقاص ألفته مع المناطق غير النوعية من جزيء الدنا (DNA).

مقرات (مواضع أو مواقع) المعزازات:

المعزازات هي متواليات قصيرة على طاق الترميز تقع أعلى (Upstream) **موقع بدء** تخليق جزيء الرنا (RNA) (أي في الجانب ´5 منه). وقد تم التعرف على معزازين في الإشريكيّة القولونيّة: المتوالية -35 والمتوالية -10 (Pribnow box) يفصلهما في الحالات المثلى 25 أساس. إن تغير أساس واحد فقط من هاتين المتواليَتين يفقد المعزاز معظم فاعليته إن لم يفقدها كلها.

تحرض ***الصدمة الحرارية*** الإشريكيـة القولونيـة على إنتاج العـديد من بروتينات صدمـة الحرارة (HSPs)، التي تساعدها على تدبر أمر الرضح الحراري. ويحدث ذلك لأن الخلية تنتج بسرعة نمطاً مختلفاً من الوحيدة سيجما يدعى العامل سيجما 32 (σ^{32}) الذي يتعرف على مجموعة معزازات مختلفة.

فك التفاف الدنا (DNA) وتخليق الرنا (RNA):

عندما يرتبط إنزيم بوليميراز الرنا (RNA) إلى الجزء الصحيح من الحلز المزدوج يقوم بفك التفاف جزء من جزيء الدنا (DNA) يبلغ طوله 17 زوج أساس (1.6 لفة من الحلز). وبعكس تخليق الدنا (DNA)، لا يتطلب تخليق الرنا (RNA) وجود المشرع ويمكنه البدء بدونه. يتقدم تخليق الرنا (RNA) من النهاية ´5 إلى النهاية ´3 (كما هو حال تخليق الدنا DNA)، ودائماً نجد عند النهاية ´5 من الرنا (RNA) المخلق حديثاً إما ثلاثي فسفات الأدينوزين (pppA) أو ثلاثي فسفات الجوانوزين (pppG)؛ أما عند النهاية ´3 الحرة فنجد مجموعة هيدروكسيل (OH) حرة. يدعى الرنا (RNA) المخلق حديثاً الرنا (RNA) **الوليد** (Nascent) أي حديث الولادة، ولكنه ليس فعالاً بعد. ويطلق أحياناً تعبير **فقاعة الانتساخ** (Transcription bubble) على المعقد المؤلف من الرنا (RNA) الوليد وبوليميراز الرنا (RNA) والجزء المفكوك من الدنا (DNA). تصل سرعة الانتساخ في الإشريكية القولونية إلى حد إقحام نحو 50 نوكليوتيدا في الثانية في الرنا (RNA) الوليد، وتتحرك الفقّاعة خلال هذا الزمن مسافة 17 نانومتر على طول جزيء الدنا (DNA). وفي الوقت ذاته التي تتحرك فيه الفقاعة على طول الدنا (DNA) فاكة إياه يتم إعادة التفافه بالسرعة ذاتها خلف الفقاعة. وبخلاف أمر بوليميراز الدنا (DNA)، لا يقرأ بوليميراز الرنا (RNA) أخطاء الطباعة ولا يصحح أية أخطاء موجودة. وهذا يعني أنَّ أخطاء النسخ هنا أكثر بكثيرٍ منها في التنسخ (يبلغ معدل أخطاء بوليميراز الدنا (DNA) $1/10^{10}$ أساس، أما بوليميراز الرنا (RNA) فيخطئ مرة كل 510 أساس).

إنهاء الانتساخ:

تنهى عملية الانتساخ عندما يصادف بوليميرازالرنا (RNA) **إشارات (إشعارات) التوقف** على طاق المرصاف من الدنا (DNA). فعلى سبيل المثال نجد على طاق المرصاف للجين *trp* من الإشريكية القولونية متوالية متناظرة السياق (Palindromic) غنية بالأسس GC تليها أخرى غنية بالأسس AT. ويُشير تعبير مَتناظر السياق إلى تسلسل الأسس الذي تكون قراءته واحدة من اليمين إلى الشمال ومن الشمال إلى اليمين (مثال: TAAT وGCCG). وتفرض أسس الرنا (RNA) الموافقة لهذه المتوالية من الدنا (DNA) تلقائياً بنية ملقط الشعر (Hairpin). وتتم بعد هذه البنية في الرنا (RNA) إضافة سلسلة من UTP. وبعد هذه الإضافة بفترة قصيرة: (1) يتوقف البوليميراز الرنا (RNA)؛ (2) يفترق الرنا (RNA) الوليد عن الفقّاعة؛ (3) يعيد الدنا DNA تشكيل الحلز المزدوج.

> ***ملاحظة:*** تثبط بنية ملقط الشعر فعالية بوليميراز الدنا RNA وتشكل سلسلة U المضافة بشكل خاص ازدواجاً ضعيفاً مع طاق المِرصاف. هذا كله يسهل افتراق الرنا RNA عن طاق الرنا DNA المرصاف.

يوجد في الإشريكية القولونية بروتين يدعى **البروتين nusA** يقوم بإنهاء الانتساخ. كما يوجد أيضاً **مواضعُ وَهّانة (مضعفة)** (Attenuator) على بعض جينات الإشريكيّة القولونيّة تقوم أيضاً بإنهاء الانتساخ.

أما العامل «رو» (ρ أو Rho) فهو إنزيم يوجد في بعض العاثيات ويقوم بحلمهة ATP بوجود الطاق المفرد من الرنا (RNA). يرتبط هذا الإنزيم بجزيء الرنا (RNA) المخلق حديثاً فقط. ويعمل هذا البروتين على إنهاء الانتساخ من خلال استخدام الطاقة الناجمة عن حلمهة ATP في الحركة على طول RNA الوليد باتجاه الفقاعة ليقوم بسحب RNA بعيداً عن الفقّاعة عندما يصل إلى موضع إشعار خاص على جزيء الرنا (RNA) ذاته. وكما هو الحال في إنهاء الانتساخ غير المعتمد على البروتين «رو»، تستقر إشارة إنهاء الانتساخ على الرنا (RNA) ولي على طاق الدنا (DNA) المرصاف.

المعالجة (Processing) بعد الانتساخ:

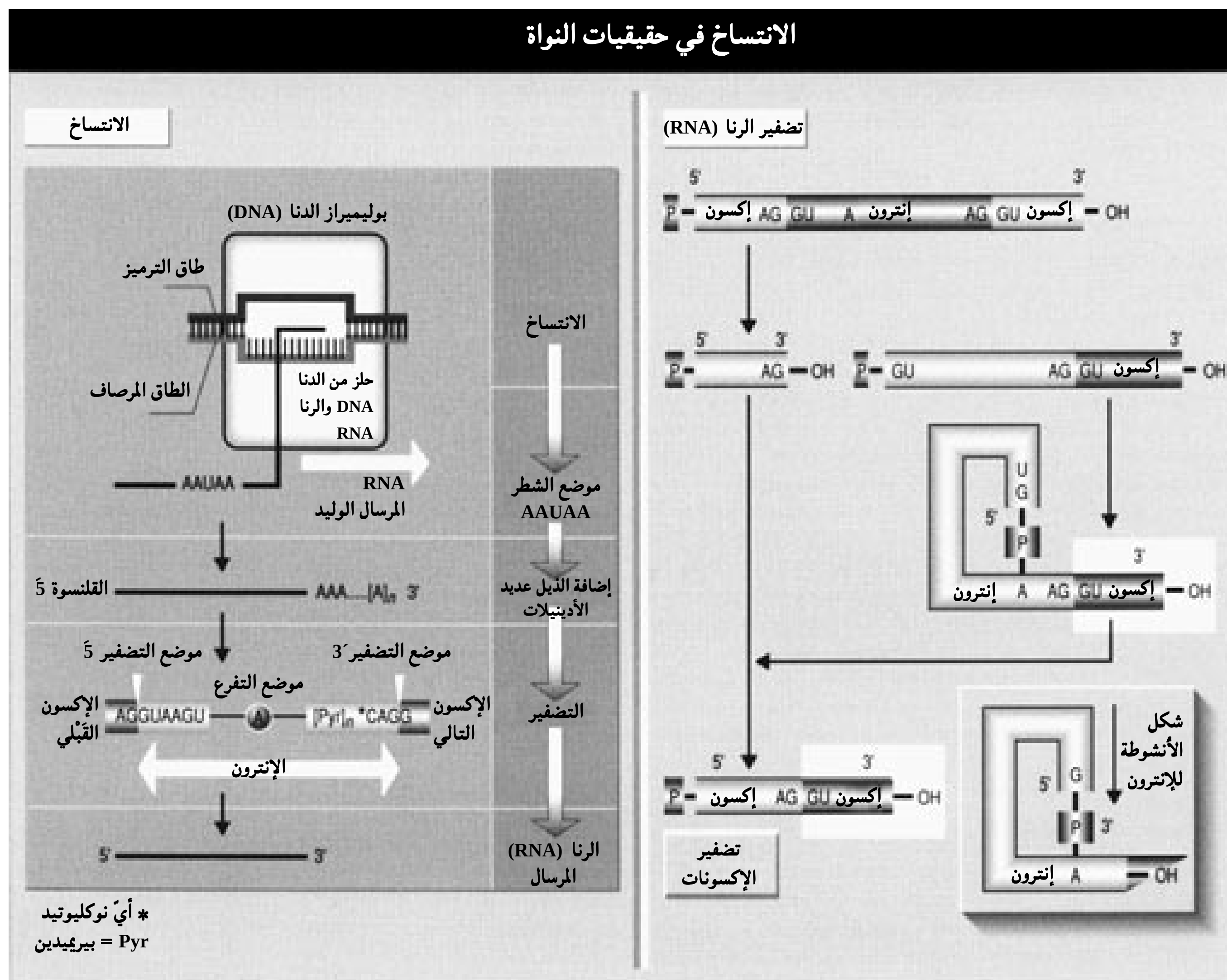
تبقى معالجة mRNA بعد الانتساخ في طليعيات النوى في أدنى الحدود إن وجدت. أما سلاسل rRNA وtRNA الوليدة فقد تخضع للشطر كما قد تتعرض أسسها للتحوير:

1 ـ قد تقطع السلسلة الوليدة بوساطة إنزيمات النوكلياز لتعطي أنواعاً متعددة من tRNA وrRNA.
2 ـ من التعديلات أيضاً إضافة نوكليوتيدات انتهائية (مطرافية) عند النهاية ´3 كما هو حال tRNA الذي يتلقى المتوالية CCA عند نهايته ´3.(راجع الفصل 11 فقرة الحمض الريبي النووي النقّال (tRNA)).
3 ـ يمكن لجزيئات rRNA أن تتعرض للتعديل من خلال مثيلة الأسس.

تثبيط الانتساخ:

يمكن أن يتم ذلك باستخدام أدوية كالمضادات الحيوية. يتفاعل **الريفامبيسين** مع الوحيدة بيتا من بوليميراز الرنا (RNA) ليمنع تشكيل أول رابطة فسفوداَيسترية بين النوكليوتيدات. وهذا يعني أنه إذا انطلق الانتساخ يصبح تأثير الريفامبيسين معدوماً. ويمكن للجراثيم أنَّ تكتسب مقاومة للريفامبيسين من خلال إنتاجها لوحيدة بيتا طافرة لا يمكنه الارتباط بها. وتُدعى مثل هذه الجراثيم بالطفرات المقاومة للريفامبيسين (*rif-r* mutants)

أما جزيء الأكتينوميسين D فيمكن إقحامه بين زوجين GC من الدنا (DNA) المزدوج الحلزي في الأخدود الصغير للحلز. وهو لا يرتبط إلى جزيئات الرنا ـ الدنا (RNA-DNA) المزدوجة ولا إلى الطاق المفرد من الدنا (DNA) أو الرنا (RNA).



شكل 13-1

الانتساخ في حقيقيات النواة :

يحدث هنا الانتساخ داخل النواة أما ترجمة جزيء mRNA المنتسخ فتتم خارجها. ويوجد في حقيقيات النواة ثلاثة أنواع من البوليميراز الخاص بنسخ الرنا (RNA)؛ ويخضع جزيء الرنا (RNA) الوليد لمعالجة مكثفة قبل استخدامه من قبل الخلية. وبشكل خاص يخضع الرنا (RNA) لعملية **التضفير** (Splicing) التي تعتمد طبيعتها على وظيفة الرنا (RNA) ومن ناحية أخرى، يشتق الرنا (RNA) المرسال في حقيقيات النواة من الرنا (RNA) النووي المتغاير (hnRNA) (النسخة الأوليّة) الذي يتعرض للحلمهة بشكل كبير داخل النواة.

بوليميراز الرنا (RNA):

يبتدئ الانتساخ دون الحاجة إلى مشرع ويخلق جزيء الرنا (RNA) بإضافة النوكليوزيدات ثلاثية الفسفات بالاتجاه 5َ ← 3.

النوع	الموضع داخل النواة	المنتجات
I	النوية	الرنا الريباسي: S5.8؛ S18؛ S28
II	جبلة النواة*	الرنا المرسال: النووي المتغاير وطلائع mRNA
III	جبلة النواة	الرنا الريباسي: S5؛ الرنا النقّال

* يتثبط بشدة بالجرعات المنخفضة من الذيفان الفطري «الأمانيتين ألفا». (III يتثبط بالجرعات العالية، أما I فلا يتحسس له)

المعززات في حقيقيات النواة :

كما هو الحال في طليعيات النواة، يتعرف البوليميراز هنا على متواليات المعزاز أعلى موقع البدء مع فارق أن كلاً من الأنواع I وII وIII يتعرف على مواقع بدء مختلفة.

يتطلب البوليميراز II ثلاثة مواضع بدء: **الصندوق CAAT** (CA-CAATC) عند −110؛ **والصندوق GC** (GGGCGG) عند −40؛ **والصندوق TATA** (TATAAA) عند −25 (يدعى أيضاً **صندوق هوجنز**). يقوم الصندوق الأول بمساعدة البوليميراز II على الارتباط بجزيء الدنا DNA أما الصندوق الأخير فيوجهه نحو موقع البدء الصحيح. ويوجد الصندوق GC في معظم الأحيان في الجينات البنيويّة (Constitutive) (التي يتم التعبير عنها باستمرار) أكثر من وجوده في تلك الجينات التي يتم تنظيمها ـ على سبيل المثال ـ بحسب النمو والتطور.

إضافة إلى المعزازات، توجد أيضاً **المتواليات المُعَزِّزة (أو المسرعة)** (Enhancers) التي قد تكون بعيدة عن موضع البدء بآلاف الأسس أعلاه (Upstream) أو أدناه (Downstream) أو كلاهما؛ وقد تكون على طاق المرصاف أو طاق الترميز من الدنا DNA. ومع ذلك فهذه المسرعات هي بحد ذاتها ليست معزازات. وهي قد تمنح نوعية لاستجابات الخلايا أو الأعضاء للمنشطات الكيميائيّة المختلفة. كما أنها تملك مواضع لارتباط مجموعات من المُعَدِّلات البروتينيّة ذات التأثير السلبي أو الإيجابي. ونذكر هنا على سبيل المثال أن الهرمونات الستيرويدية والدرقية ترتبط إلى مستقبلات داخل خلويّة؛ ترتبط بدورها إلى مسرعات مما يقود إلى ابتداء الانتساخ. ويجب أن نعلم أن الاستجابة للمحرض الكيميائي تقتصر فقط على تلك الخلايا التي تحوي مستقبلات أو مسرعات أو كليهما.

عوامل الانتساخ :

هي بروتينات ضرورية لتعرف البوليميراز على مواقع المعزازات. فعلى سبيل المثال، تتطلب الجينات التي تحتوي على الصندوق GC وجود بروتين يدعى **البروتين spl**؛ كما يقوم عامل الانتساخ المسمى **CTF** بالارتباط بالصندوق CAAT؛ أما **البروتين B** الذي اكتشف في ذبابة الفاكهة فيرتبط إلى الصندوق TATA.

تضاف **القلنسوة 5َ** إلى النهاية 5َ من الرنا المرسال (mRNA) في حقيقيات النواة حالاً بعد بدء الانتساخ، وهي تقوم بثلاث وظائف على الأقل:

(1) حماية mRNA من هجمات الإنزيمات. (2) ذات أهمية في عملية التضفير لاحقاً. (3) تسرع عملية ترجمة mRNA.

وتحتوي القلنسوة 5َ على أساس «مقلوب»، 7-ميثيل جوانيلات، مرتبط إلى وحدات ريبوز متمثيلة.

أما **الذيل عديد الأدينيلات 3َ** من mRNA فلا تزال وظيفته مجهولة؛ وهو ليس مرمزاً في الجين بل يضاف بعد قطع النسخة الأولية عند إشارة التَّشَطُّر AAUAAA التي يتعرف عليها إنزيم نوكلياز داخلي خاص. وهذا الذيل ليس ضرورياً للانتساخ؛ حيث أنه يغيب عن بعض جزيئات الرنا المرسال (mRNA).

التضفير (Splicing) :

هو نزع جزء من طلائع mRNA المخلقة حديثاً إذا لم يكن نزع معظمها. إن تسلسلات mRNA الموافقة **لإكسونات** الدنا DNA هي كل ما تحتاج إليه عملية أجل الترجمة. والإكسونات هي المناطق التي يتم التعبير عنها من الجينات في حقيقيات النواة، وتكون مفصولة عن بعضها في جزيئات الدنا DNA بمتواليات أخرى تُدعى الإنترونات، وهي مناطق غير ترميزية في الدنا DNA. ويتم اقتطاعُ أجزاء mRNA الموافقة لهذه الإنترونات بوساطة إنزيمات تضفير نوعيّة. وفي كل جمل حقيقيات النوى التي وصفت حتى الآن نجد أنَّ الإنترون يبدأ بالمتوالية 5-GU َ وينتهي بالمتوالية AG-3'. كما نجد أن دنا DNA الحقيقّيات يحتوي على الكثير من المناطق غير المرمزَة كثيرة التكرار أطلق عليها اسم «الدنا الخردة» (junk DNA).

يتحدد **موضع** التضفير من خلال **موضعي التضفير** 5َ و3َ إضافة إلى منطقة من الإنترون تدعى **موضع التفرع**. وهذا الأخير هو عبارة عن متوالية قصيرة من الريبونوكليوتيدات التي قد تختلفَ بحسب نمط الخلية وبحسب نوع الكائن الحي. ولا بد لهذه المواضع الثلاثة أنَّ تكون مرتبة للحصول على تضفير صحيح؛ وأيُّ طفرةٍ فيها قد تُحدثُ أمراضاً بسبب الخطأ في التضفير.

تتضمن آلية التضفير: (1) قطع موضع التضفير 5َ؛ (2) قطع موضع التضفير 3َ؛ (3) تحرير الإنترون على شكل «الأنشوطة» (سميت كذلك للشبه بينها وبين حبل الصيد الذي يستخدمه رعاة البقر)؛ (4) وصل الإكسونَيْن الموجودين على طرَفَي الإنترون المُستأصل. وتتم هذه الخطوة المذكورة أخيراً من خلال **تفاعلي نقل أسترة** يتم فيهما ربط مجموعة الهيدروكسيل الحرة من أحد الإكسونين إلى مجموعة الفسفات 5َ من الآخر. ويتم إجراء كل العمليات السابقة ضمن بناء يُدعى جُسيّم التضفير.

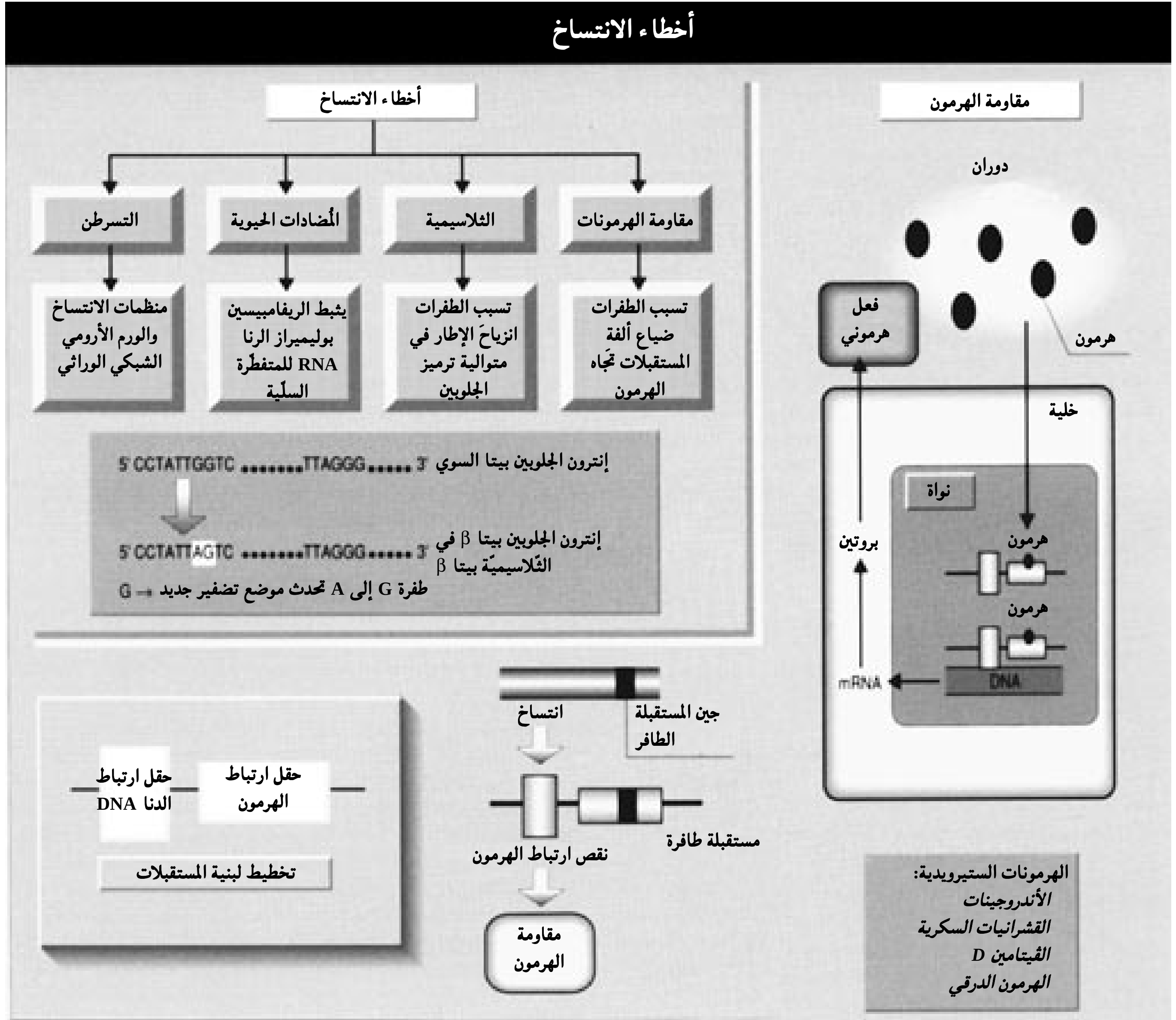
وجسيم التضفير هو معقد كبير (S60) مؤلف من طليعة mRNA وثلاثة أنواعٍ مختلفة من الرنا RNA النووي الصغير (snRNA). وقد اتفق على اختصار تسمية هذه الجزيئات بالرمز "snurps" (أما جزيئات الرنا RNA الهيولي الصغير فقد اختصر اسمها بالرمز "scurps") ولمختلف هذه الجزيئات وظائف مختلفة في التضفير:

جزيء snurps (snRNA)	وظيفته في جُسيّم التضفير
U1	ربط موضع التضفير 5َ
U2	ربط موضع التفرّع
U3	ربط موضع التضفير 3َ
U6-U4	بناء جسيم التضفير

لقد تم اكتشاف **الرنا (RNA) التحفيزي (التضفير الذاتي)** لأول مرة عند الحيوانات الأوالي التي يمكن لجزيئات rRNA فيها أن تقوم بعملية التضفير الذاتي في غياب البروتينات، أي الإنزيمات.

ويكون الرنا RNA التحفيزي ثابتاً ومستقراً، ويبدو أنه يعمل كإنزيم. فقد وجد أنه يحفز شطر النوكليوتيدات الأخرى وربط بعضها إلى بعض. وهو بهذا المعنى يقوم بوظيفتي الريبونوكلياز والبوليميراز، وعلاوة على ذلك فهو يكتسب خصائص الإنزيمات؛ حيث إنه انتقائي بدرجة عالية تجاه ركيزته ويخضع لحرائك التشبّع والتثبيط التنافسي. ولعل من المفيد أنَّ نتذكر أهمية هذا النوع من الرنا RNA ذاتي التضفير من الناحية التطوريّة، لأنَّه من المعروف أنَّ التفاعلات الكيميائية الحيوية بين جزيئات الرنا RNA والدنا DNA قد بدأت تطورياً حتى قبل تطور الإنزيمات البروتينية المساهمة في تخليق كليهما.

14 ـ أخطاء الانتساخ



شكل 14-1

مقدمة :

يمكن أن تنجم الأمراض عن أخطاء الانتساخ. والانتساخ عرضة للتأثر بالعوامل السمية كالأمانيتين ألفا بعض المضادات الحيوية. ويمكن للتعبير غير الملائم عن الانتساخ وعوامل النمو أن يقود إلى السرطان. كما يمكن لطفرات الدنا DNA أن تغير مكان مواضع التضفير مع ما يقود إليه ذلك من تخليق بروتينات معيبة وظيفياً وبنيوياً. ويمكن أنْ ينجم عن هذه الطفرات مستقبلات بروتينية أو هرمونات معيبة. ومن مزايا سرعة تأثر الانتساخ بالأدوية كالذيفانات الفطرية وبالمضادات الحيوية تحول هذه المواد إلى أدوات بحثية مفيدة إضافة إلى دورها كعوامل فعالة في العلاج الكيميائي.

السرطان :

يمكن أن تتواسط كل من الڤيروسات والمواد الكيميائية المطفرة والتشعيع المؤين عملية تحول الخلايا السوية إلى خلايا خبيثة. وتنقسم الأخيرة بعيداً عن وسائل التحكم والتنظيم وقد تقتل الكائن الحي بكامله إذا لم توقف عند حدها. وهي قد تبدأ بإنتاج عوامل نمو خاصة بها تنقص من قابلية خضوعها لتأثير عوامل النمو السلبية إذا لم تنهها على الإطلاق.

يمكن للمواد الكيميائية المسماة **عوامل النمو المحولة** (Transforming growth factors "TGFs") أنَّ تحول الخلايا السليمة إلى خبيثة. فعلى سبيل المثال، هناك دلائل على أن البروجستيرون يزيد من التعبير عن عامل نمو يدعى عامل النمو المحول ألفا (TGF-α) والذي يتواسط نمو الخلايا السرطانية في الثدي. وفي نمط آخر نادر من السرطان الذي يصيب الشبكية عندَ الأطفال **(ورم الأرومة الشبكية الوراثي)** يغيب من الخلايا السرطانية **الجين *Rb*** الذي يلعب دور المنظم السلبي للانتساخ في الخلايا السوية.

المضادات الحيويّة :

يستطيع **الريفامبيسين** (مضاد حيوي؛ مشتق نصف صنعي من الريفاميسين الذي عزل لأول مرة من جنس المتسلسلة من الجراثيم) أنَّ يحصر تشكيل أول رابطة فسفودايسترية خلال تخليق الرنا RNA (راجع الفصل 12)؛ لكنه لا يملك أي تأثير على عملية التطويلَ ومن ناحية أخرى، تُدعى الجرثومة التي تسبب مرض السل (أو التدرن) المتفطرة السلية؛ وهي مقاومة بشدة لمعظم المضادات الحيوية لكنها ليست كذلك تجاه الريفامبِّيسين الذي لا يملك الفعالية السامة نفسها تجاه بوليميراز الرنا RNA البشريّ. ولذلك يستخدم الريفامبيسين مع مضاد المُسْتَقْلَب المسمّى «إيزونيازيد» لعلاج هذا المرض.

الثلاسيمية (Thalassemia) :

الثلاسيمية (فقر دم كولي Cooley's anemia) مرض دموي وراثي يغلب بشكل خاص في أقطار أفريقيا وآسيا والبحر المتوسط؛ ويتغير فيه الجزء الجلوبيني من جزيء الهيموجلوبين مع نقص في تخليق السلاسل ألفا أو بيتا. ويتوافق توزعه الجغرافي مع توزع الملاريا؛ ويكون المرضى فيه مصابين بفقر الدم لأن الهيموجلوبين لديهم لا يقوم بوظائفه بشكل سَوي.

يوجد نوعان من الثلاسيمية: (1) الثلاسيمية الكبرى التي يرثها المريض من كلا الأبوين (أي أن هناك نسختين من الجين المعيب)، وتكون حالة المريض سيئة جداً؛ (2) الثلاسيمية الصغرى، ويرثها المريض من والد واحد، وتكون أعراضها أخف أو حتى معدومة. ويكون لدى مرضى الثلاسيميّة الكبرى فقر دم شديد وطحال متضخم وشذوذات في نقي العظم؛ وقد يتطلب علاجهم نقل الدم إليهم الأمر الذي قد يقود إلى تحميل مفرط للحديد.

يمكن أيضاً تصنيف الثلاسيمية إلى **ألفا وبيتا**؛ الأولى هي عوز في السلاسل ألفا من الجلوبين ناجم عن تعابر غير متساو بين الألائل ألفا المتجاورة. أما الثلاسيميّة بيتا ـ وهي أكثر ندرة ـ فقد تنجم عن واحدة من مجموعة من الطفرات المختلفة. إحدى هذه الطفرات ـ على سبيل المثال ـ يتغير فيها G إلى A في المنطقة المرمزة من جين الجلوبين بيتا مما يؤدي إلى استحداث موقع تضفير جديد، وهكذا يحدث انزياح في الإطار. يمكن أيضاً أن تحدث طفرة في المعزاز أو أن ينفصل mRNA مبكراً عن طّاق المرصاف من الدنا DNA أو أن يكون التضفير غير صحيح.

مقاومة الهرمونات :

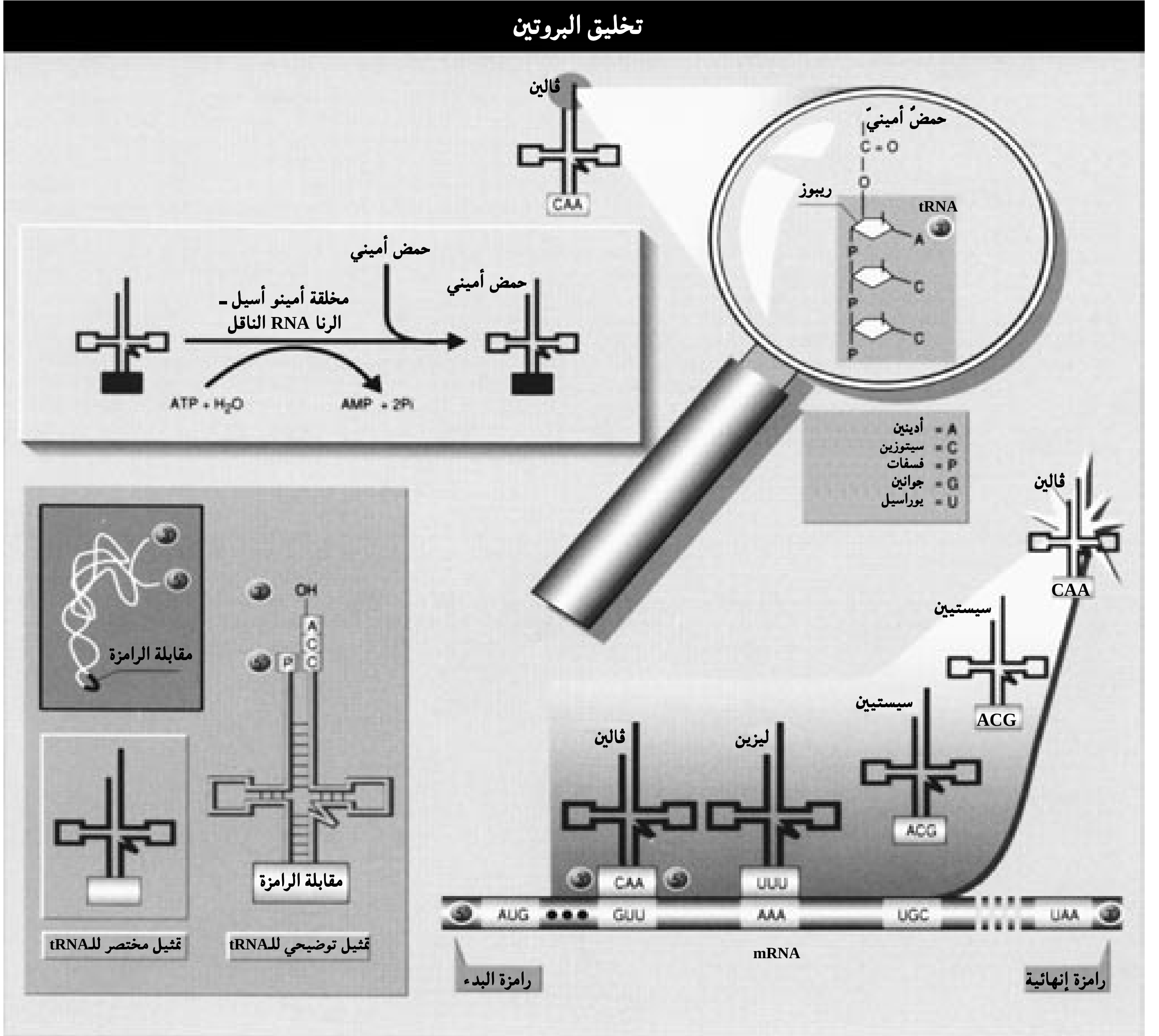
تبدأ الهرمونات الستيرويدية والدرقية والڤيتامين D عملها من خلال ارتباطها بمستقبلاتها الخاصة داخل الخلوية. ثم يرتبط معقد الهرمون ـ المستقبلة مع متواليات نوعية أعلى مواضع بدء الانتساخ محرضاً على حدوثه. للمستقبلة البروتينية حقلان هامان يرتبط أحدهما إلى الهرمون والآخر إلى الدنا DNA. إضافةً إلى معرفتنا ببنية الجينات التي ترمز لهذه المستقبلات، قادتنا المعلومات السابقة إلى فهم أسباب العديد من الأمراض التي تتصف بنقص الاستجابة لهذه الهرمونات.

ونسوق هنا مثال **مقاومة الأندروجينات**. وهو عبارة عن قصور في الاستجابة للهرمون الجنسي الذكري **«التستوستيرون»** ومستقلبه الأندروجيني ذي الفاعلية الكبيرة «5α ـ ثنائي هيدروالتستوستيرون» (DHT) ويمكن لهذا الداء أنَّ ينجم عن أحد الأسباب التالية: (1) خَبْن جزئي أو كامل للجين المُرمز لمستقبلة الأندروجين؛ (2) عيوبٌ في التضفير؛ (3) روامز إنهائية مبكرة؛ (4) استبدالات الأحماض الأمينية الناجمة عن طفرات استبدالات الأسس (القواعد). وتتسبب هذه الطفرات عادة في ضياع الألفة بين الهرمون ومستقبلاته. وفي حالة مقاومة الأندروجينات تحدث معظم استبدالات الأحماض الأمينية في الحقل الرابط للستيرويد من المستقبلة.

ويمكن أيضاً **لمقاومة الهرمون الدرقي** أن تنجم عن طفرات في الجين المرمز لمستقبلاته. ويعاني المرضى من تأخر في النمو وإصابات عظمية بالرغم من المستويات العالية للهرمون الدرقي في دمائهم. هذا يعني أن الأنسجة «لا ترى» الهرمون. يوجد نوعان متمايزانَ من مستقبلات الهرمون الدرقي، ألفا وبيتا، يتم ترميزهما من قبل جينين مختلفين: ألفا وبيتا. ولقد اكتُشف أنه في حالات المقاومة المعممة للهرمون الدرقي تكون معظم الطفرات واقعة في منطقة متحددة من الجين بيتا.

كما يمكن شرح **مقاومة القشرانيات السكرية** ـ ولو جزئياً ـ على أرضية الطفرات في المستقبلات. ولهذا أهمية تطبيقية كبرى في المعالجة سيما وأن القشرانيات السكرية كالبردنيزولون تستخدم على نطاق واسع كمضاداتَ التهاب في أمراض النسيج الضام وكعوامل كابتة للمناعة في أمراض المناعة الذاتية. وهذا يعني أن مرضى مقاومة القشرانيات السكرية لن يستجيبوا لمثل هذه المعالجات. ولقد تم اكتشاف وجود طفرات نقطية في بعض حالات مقاومة القشرانيات السكرية. هذه الطفرات تسبب استبدالات في أحد الأحماض الأمينية مما ينقص من ألفة المستقبلة تجاه الهرمون.

15 ـ تخليق البروتين (1)



شكل 1-15

مقدمة :

تخلق (تصنع) البروتينات بعملية تدعى الترجمة (Translation). وهذا يعني حرفياً ترجمة متوالية الأسس الموجودة على الدنا DNA ـ وبالتالي على الرنا المرسال (mRNA) ـ إلى متواليةٍ من الأحماض الأمينية التي يرتبطُ بعضها إلى بعض بروابط ببتيدية مشكلة السلسلة الببتيديّة؛ البنية الأولية للبروتين. وهذه البنية ستحدد بدورها البنيتين الثانوية والثالثية وبالتالي وظيفة البروتين. وكما هي الحال في تخليق الدنا DNA والرنا RNA، تتم عملية تخليق البروتين في ثلاث مراحل: (1) ابتداء؛ (2) تطويل؛ (3) إنهاء. ويتم تفعيل الأحماض الأمينيّة من خلال ربطها بجزيئات خاصة من الرنا النقّال (tRNA) في تفاعل يُحفِّزهُ إنزيم يدعى مخلقة أمينو أسيل ـ الرنا RNA الناقل ويكون خاصاً بالحمض الأميني الذي يفعله. وقد يوجد في بعض الأحيان أكثر من جزيء من tRNA وأكثر من إنزيم كلها خاصةٌ بحمض أميني واحد. ويتم تطويل السلسلة الببتيدية بالاتجاه من النهاية الأمينيّة إلى النهاية الكربوكسيلية بوساطة بنية خطية من عدة ريبوسومات (ريباسات) تدعى «عديد الريباسات». ويحرض جزيء tRNA مُبدئٌ ابتداء التخليق من خلال ارتباطه إلى موضع على الريباسة، ويبدأ التطويل عندما يرتبطُ جزيء آخر من tRNA إلى موضع آخر عليها؛ أما الإنهاء فيَحدث عندما «يقرأ» أحد عوامل إطلاق (تحرير) البروتين إشارة الإنهاء على جزيء الرنا المرسال (mRNA).

رامُوزُ الجينات (الراموز الجيني) (Genetic code):

يوجد على الأقل عشرون من الأحماض الأمينية في البروتينات، ولكن هناك فقط أربعة أسس في الدنا DNA وmRNA؛ وقد اكتُشف أن كل حمض أميني يرمز بمتوالية من ثلاثة أسس تدعى «الرامزة». وعدد الروامز ثلاثية الأحرف التي يمكن تشكيلها من الأسس الأربعة يساوي 4^3، أي 64 رامزة أثبتت التجارب أن 61 منها فقط ترمز لأحماض أمينية.

النهاية 5َ للرامزة	الأساس الأوسط للرامزة				النهاية 3َ للرامزة
	U	C	A	G	
U	فينيل ألانين	سيرين	تيروزين	سيستيين	U
U	فينيل ألانين	سيرين	تيروزين	سيستيين	C
U	لوسين	سيرين	إنهاء	إنهاء	A
U	لوسين	سيرين	إنهاء	تريبتوفان	G
C	لوسين	برولين	هيستيدين	أرجينين	U
C	لوسين	برولين	هيستيدين	أرجينين	C
C	لوسين	برولين	جليسين	أرجينين	A
C	لوسين	برولين	جليسين	أرجينين	G
A	إيزولوسين	ثريونين	أسباراجين	سيرين	U
A	إيزولوسين	ثريونين	أسباراجين	سيرين	C
A	إيزولوسين	ثريونين	ليزين	أرجينين	A
A	ميثيونين*	ثريونين	ليزين	أرجينين	G
G	ڤالين	ألانين	أسبارتات	جليسين	U
G	ڤالين	ألانين	أسبارتات	جليسين	C
G	ڤالين	ألانين	جلوتامات	جليسين	A
G	ڤالين	ألانين	جلوتامات	جليسين	G

*** رامزة الميثيونين (AUG) هي رامزة ابتداء للترجمة (راجع الشكل 15-1).**

وبرغم أن لبعض الأحماض الأمينية (التربتوفان) رامزة واحدة فقط (UGG) فقد يصل عدد روامز بعضها الآخر إلى الستة (انظر أعلاه). على العموم، الراموز الجيني نوعي وغير ملتبس: أي أن رامزة معينة ترمز فقط لحمض واحد.

ولأن هناك أكثر من رامزة للحمض الأميني الواحد وصف الراموز بأنه **متنكس** (Degenerate). والراموز أيضاً **عام وكوني** (Universal) لأنه هو ذاته الذي يستخدم في كل الكائنات الحية. والاستثناء الوحيد المَعروف على وجه الأرض موجود في المتقدرات؛ حيث يختلف ما ترمز له بعض الروامز:

الرامزة	في المتقدرة	خارجها
CUA	ثريونين	لوسين
AUA	ميثيونين	إيزولوسين
UGA	تريبتوفان	إنهاء

إن إشارة البدء (START) للتخليق الحيوي للبروتينات في حقيقيات النواة هي AUG (رامزة الميثيونين)؛ وهذا يعني أن الميثيونين هو أول حمض أميني في سلسلة البروتين. أما إشارات الإنهاء (STOP) «UGA وUAA وUAG» فهي لا ترمز لأي من الأحماض الأمينية وتدعى أحياناً **«الروامز عديمة التوجه»** (Nonsense).

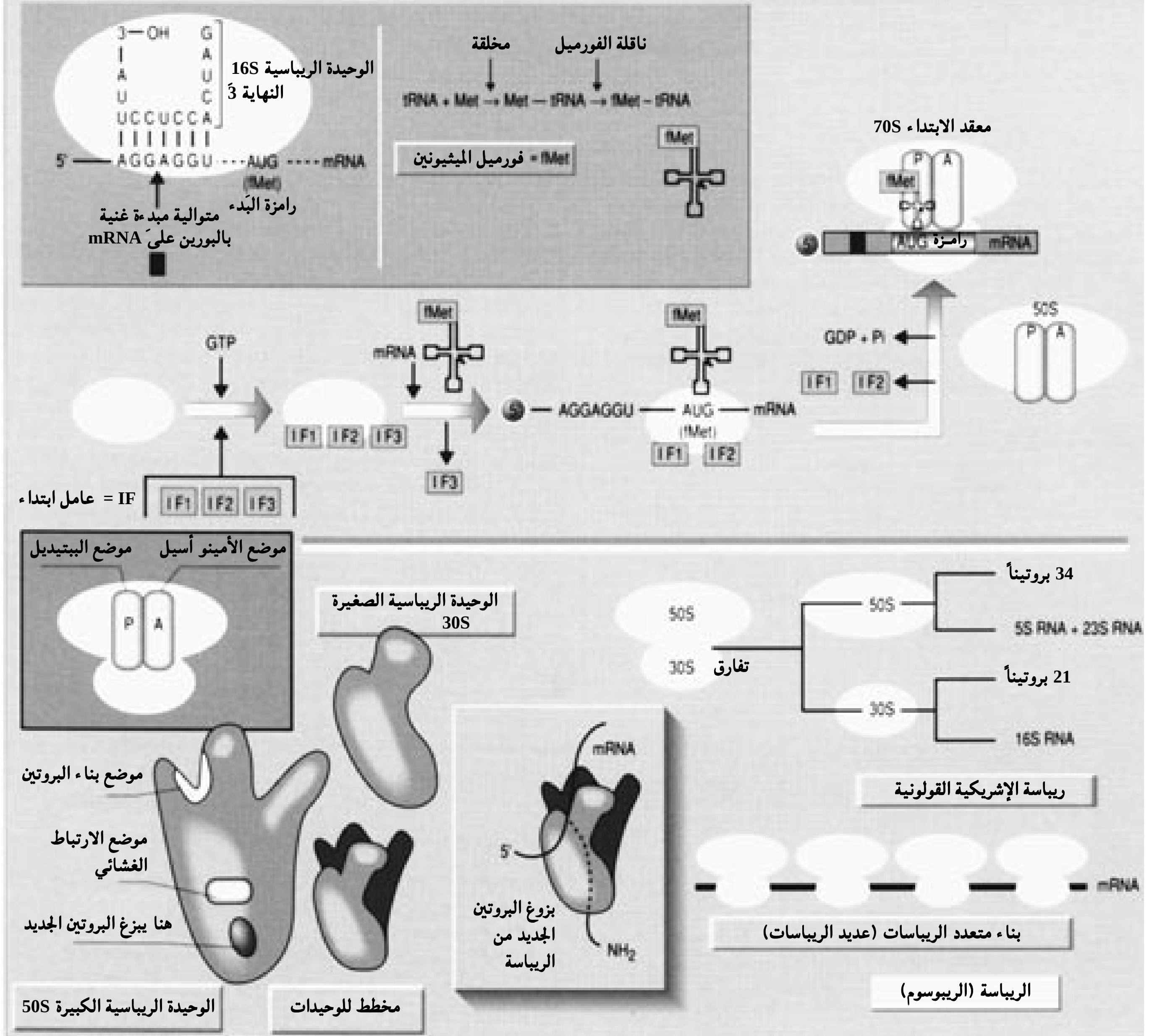
نظرية التطوح (Wobble hypothesis):

وهي تفسير لحقيقة أن (1) جزيئاً من tRNA يمكن أن يقرأ أكثر من رامزة؛ (2) العديد من الروامز يمكن أن تقرأ بوساطة أكثر من نوع من جزيئات tRNA. ومع ذلك لا بد من ملاحظة أن جزيئاً معيناً من tRNA يمكنه أن يحمل نوعاً واحداً فقط من الأحماض الأمينية. يمكن جواز الحقيقتين (1) و(2) لأن المتطلبات الصارمة لازدواج الأسس التي يشترطها عادة قانون الازدواج بحسب واطسون ـ كريك لا تنطبق هنا، سامحة للازدواج أن يحصل بين الموضع الثالث من الرامزة على mRNA بالاتجاه 5´←3´ والموضع الأول من مقابلة الرامزة على tRNA بالاتجاه 5´←3´. وهذا ما يجعل النوكليوتيدات «تتطوح» مغيرة هندسة تآثر الرامزة مع مقابلتها وسامحة بتشكل الأزواج G-U. يمكن أيضاً للتطوح ـ وبالتالي تخفيف صرامة قانون ازدواج القواعد بين الرامزة ومقابلتها في تخليق البروتينات ـ أن يحرض بوجود النوكليوتيدات المحورة عند أول موضع من مقابلة الرامزة في بعض أنواع tRNA أو بالقرب من ذاك الموضع. وأحد أهم هذه النوكليوتيدات المحورة من أجل التطوح هو **حمض الإينوزينيك** (I) الذي يمكنه تشكيل أزواج مع A أو C أو U الموجودة في الموضع الثالث من الرامزة على الرنا المرسال (mRNA). ولعل هذا التخفيف من صرامة قانون ازدواج الأسس خلال التطوح يعني **نظرياً** أن العديد من الروامز المختلفة سوف تقرأ من قبل عدد قليل نسبياً من مقابلات الروامز على tRNA. أما في **الطبيعة**، فهذه الإمكانية غير مستثمرة بالضرورة لأن معظم الخلايا تحوي غالباً عدداً من أنواع tRNA معادلاً على الأقل لعدد ما تحتويه من أحماض أمينيّة.

تفاعلُ أسيلة الأمين (Aminoacylation):

لا بد من تفعيل الأحماض الأمينية للقيام بتخليق البروتين؛ أي رفعها إلى مستوى طاقي أعلى لتشارك في تخليق البروتين. ويحدث هذا من خلال ربطها بجزيء من الرنا النقال (tRNA) في تفاعل تحَفزه إنزيمات نوعية تدعى **مخلقات أمينو أسيل ـ RNA الناقل** (يوجد 20 إنزيماً يختص كل منها بحمض أميني واحد). ويمكن لهذا الإنزيم أن: (1) يتعرف على معقد الحمض الأميني ـ tRNA النوعي الخاص به؛ (2) ويقرأ الخطأ في هذا المعقد بعد ارتباطه به؛ ويعمل على حلمهة المعقدات المرتبطة بشكل غير صحيح. هذا مع العلم أنه ليس معروفاً حتى الآن على وجه التأكيد كيف يكتشف الإنزيم خطأ المعقد المرتبط به.

16 ـ تخليق البروتين (2)



شكل 1-16

مقدمة :

تخلق البروتينات على الريباسات التي هي جزيئات بروتينية نووية ريبوزية (Ribonucleoproteins) تتألف كل منها من وحيدتين رئيسيتين تجتمعان معاً لتشكلا بنية تقوم بتنسيق بناء البروتينات.

الريباسة (Ribosome) :

الريباسات الجرثومية:

من الجراثيم التي درست ريباساتها بشكل واسع، نذكر الإشريكية القولونية. والريباسة هنا جزيء بروتيني نووي ريبوزي غير منتظم الشكل؛

حيث يبلغ معامل تثفله 70S وقطره نحو 20 نانومتر وكتلته نحو 2700 كيلو دالتون. ويمكن لهذه الريباسة أن تتفارق في المختبر إلى وحيدة كبيرة (50S) ووحيدة صغيرة (30S). كما يمكن لهذه الوحيدات أن تتفكك بشكل أكثر إلى بروتينات وجزيئات من rRNA. وتتعلق بنية الريباسة ووظيفتها بشكل رئيسي بطريقة تطوي جزيئات rRNA وارتباطها مع البروتينات. وتحوي كل خلية جرثومية نحو 20000 ريباسة تشكل نحو 25٪ من كتلة الخلية تقريباً، وتبدو تحت المجهر الإلكتروني سابحة بشكل حر في هيولى الخلية.

الريباسات في حقيقيات النواة:

تتشابه بنية الريباسات ووظيفتها إلى حد كبير بين الإشريكية القولونية وخلايا الثدييات رغم اختلافها في التركيب. فمعامل تثفل ريباسة الثدييات هو 80S وكتلتها 42 كيلو دالتون، وهي تتفارق إلى وحيدتين: 60S و40S وتتألف الأخيرة من جزيء من rRNA (18S) ونحو 30 بروتيناً مرافقاً؛ أما 60S فتتألف من ثلاثة جزيئات rRNA (5S و5.8S و28S) ونحو 45 بروتيناً. وعند رؤيتها بالمجهر الإلكتروني تكون إما حرة في الهيولى أو مرتبطة بوضوح إلى الشبكة الهيوليّة الباطنة. وكقاعدة عامة، تقوم الريباسات الحرة بتخليق البروتينات التي ستستخدم داخل هيولى الخلية أما تلك المرتبطة بالشبكة الهيولية فتخلق البروتينات المعدة للتصدير خارج الخلية أو لتشكيل الأغشية.

الترجمة:

عند تخليق البروتين يمكن أن ترتبط عدة ريباسات في الوقت ذاته مع جزيء واحد من mRNA مشكلة ما يدعى **عديد الريباسات**. ويوجد على الأقل ريباسة واحدة متصلة بكل ثمانية نوكليوتيدات على طول جزيء mRNA؛ وتعمل كل منها بشكل مستقل عن الأخريات لتنتج بمفردها سلسلة ببتيدية كاملة. وتخلق السلسلة الببتيدية بالاتجاه NH_2←COOH ويقرأ خلال ذلك mRNA بالاتجاه من 5َ إلى 3َ. وفي حقيقيات النواة يتم تصدير mRNA من النواة إلى الهيولى؛ حيث يحدث تخليق البروتين، أما في طليعيات النواة كالإشريكيّة القولونيّة فالترجمة تبدأ في أثناء عملية الانتساخ.

الابتداء في طليعيات النوى:

يبتدئ تخليق البروتين في هيولى طليعيات النواة عند اتحاد الوحيدة الصغرى من إحدى الريباسات الحرة مع جزيء tRNA المبدئ الذي يحمل الحمض الأميني الميثيونين (Met). ويتم ربط **tRNA** المبدئ مع الميثيونين من خلال تفاعل تحفزه مخلقة أمينو أسيل ـ tRNA خاصة. بعد ذلك تقوم ناقلة الفورميل بإضافة الفورميل إلى الميثيونين؛ ويرمز للمعقد الناتج بالرمز $tRNA_f$. (يشتق الفورميل من حمض الفورميك «حمض النمل» HCOOH). ولا يشكل الميثيونين المرتبط بهذا المعقد عادة جزءاً من عديد الببتيد الناتج بل يتم حذفه منه بعد تخليق البروتين.

ملاحظة: يمكن إضافة الفورميل للميثيونين الذي يرتبط إلى $tRNA_f$ المبدئ؛ لكن ذلك غير ممكن إذا ارتبط مع جزيء tRNA يحمل جزيئاً من الميثيونين من المفترض أن يُوضع بشكل دائم داخل السلسلة الببتيديّة. مثلَ هذا الجزيء من tRNA يرمز له بالرمز tRNAMet أو tRNAm.

ترتبط الوحيدة الصغرى 30S مع ثلاثة عوامل ابتداء (Initiation factors "IFs") هي IF1 وIF2 وIF3 .ويمكن للعامل IF2 أن يرتبط بجزيء GTP، كما يستطيع التعرف على المعقد $Met\text{-}tRNA_f$. إضافة إلى ذلك، فإن تفاعل IF2 مع GTP يمكن جزيء الرنا RNA المرسال (mRNA) من الارتباط بالوحيدة 30S. وعندما يتشكل المعقد $30S\text{-}Met\text{-}tRNA_f$ يفترق عنه العامل IF3؛ وتتم حلمهة GTP، بينما تلتحم الوحيدة 50S بهذا المعقد، كما يغادره العاملان IF1 وIF2. نتيجة لذلك، يتوضع جزيء $Met\text{-}tRNA_f$ في **الموضع P** من الريباسة، بينما يكون **الموضع الآخر (A)** شاغراً في بداية مرحلة التطويل من تخليق البروتين. يُدعى المعقد الناتج (70S) باسم **معقد الابتداء** (Initiation complex).

متوالية شاين ـ دالجارنو (Shine-Dalgarno Sequence):

يوجد في الجزيء $Met\text{-}tRNA_f$ مقابلة الرامزة UAC التي ترتبط لا تساهميا مع رامزة الابتداء AUG التي ترمز للميثيونين وتوجد على جزيء الرنا المرسال (mRNA). وفي الإشريكيّة القولونية، يوجد موضع الابتداء عند منطقة غنيّة بالبورينات على mRNA أعلى الرامزة الابتدائية AUG. تدعى هذه المنطقة الغنية بالبورين باسم **متوالية شاين ـ دالجارنو**. (مثلاً هذه المتوالية في الجين *lacI* في الإشريكية القولونية هي: 3َ-5-AGGAGG َ). تزدوج هذه المتوالية مع متوالية متممة لها قريبة جداً من النهاية 3َ من جزيء rRNA ذي الكثافة 16S.

وهذا يعني أن ابتداء تخليق البروتين يحدث عندما ترتبط مقابلة الرامزة على $tRNA_f$ مع رامزة الابتداء AUG؛ وعندما يحصل الازدواج بين mRNA والمتوالية المتممة عند النهاية 3َ من جزيء rRNA ذي الكثافة 16S.

الابتداء في حقيقيات النواة:

تشبه أساسيات آلية ابتداء الترجمة هنا عموماً تلك الموصوفة في طليعيات النوى مع بعض الاختلافات:

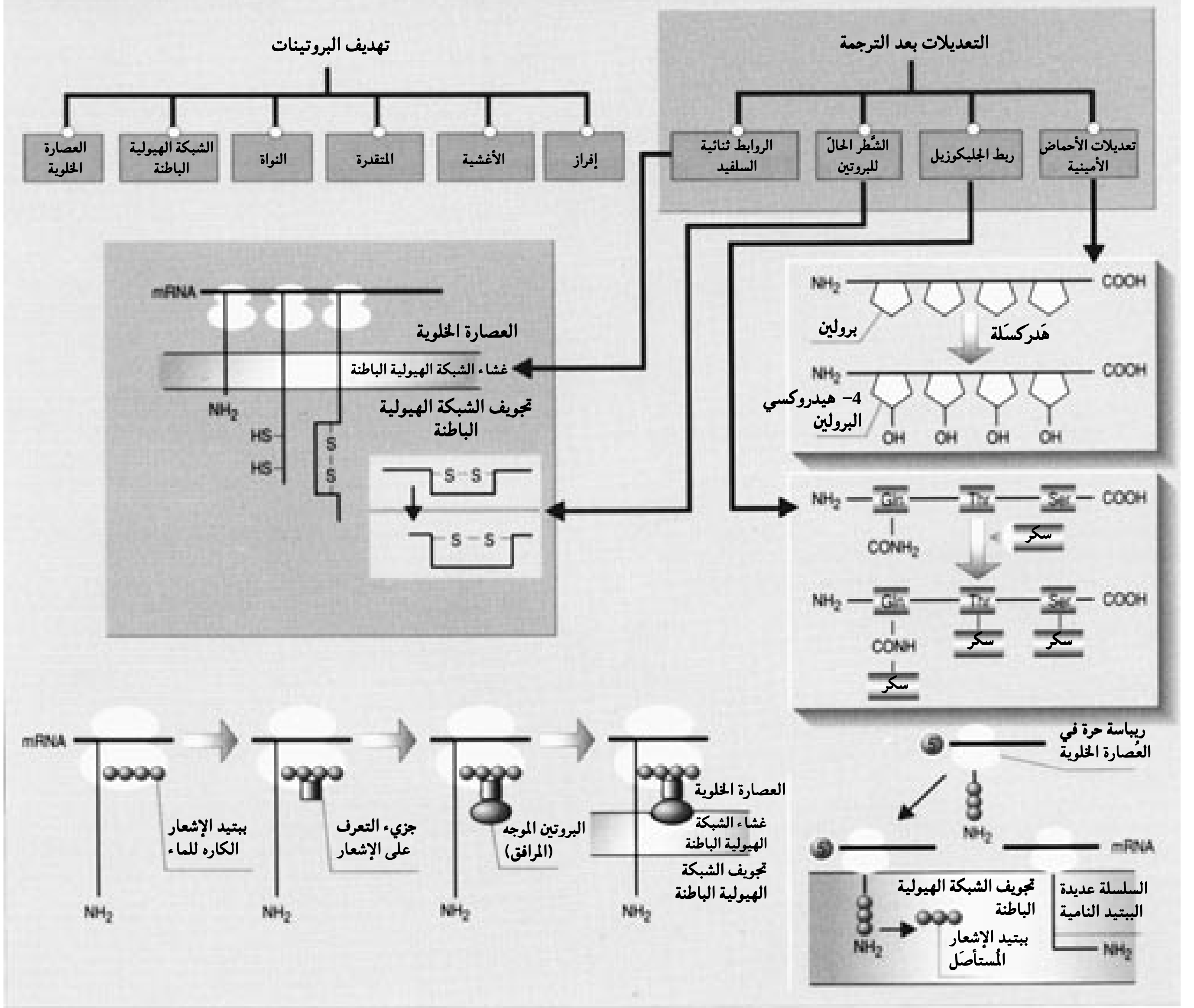
1 ـ جزيء tRNA المبدئ يحمَل الميثيونين وليس فورميل الميثيونين ويرمز له بالاختصار $tRNA_i$.

2 ـ يوجد عدد إضافيَ من عوامل الابتداء (معروف منها تسعة على الأقل وحكماً سيتم التعرف على المزيد):

* يرتبط العامل eIF2 (eukaryotic = e «حقيقيات النواة») مع GTP ويرافق tRNA إلى المعقد 40S.
* ترتبط البروتينات الرابطة للقلنسوة بالقلنسوة الموجودة عند النهاية 5َ من mRNA؛ ويرتبط eIF3 برامزة الابتداء AUG الأقرب إلى القلنسوة مستخدماً طاقة يقدمها له eIF4 الذي يحصلُ بدوره على الطاقة من حلمهة ATP.
* يرتبط $tRNA_i$ إلى رامزة الابتداء AUG؛ ويدفع العامل eIF5 العاملَ eIF2 إلى حلمهة GTP مما يفضي إلى انفكاك eIF2 وeIF3 عن معقد الابتداء.
* ترتبط بعدها الوحيدة 60S ليتشكل معقد الابتداء.

ملاحظة: يوجد في حقيقيات النواة رامزة ابتداء واحدة (AUG) وتغيب عنها متوالية شاين ـ دالجارنو الغنية بالبورين. كما أن المعقد 40S يرتبط بالـ mRNA عند النهاية 5َ ويستخدم طاقة (ATP) ليتحرك باتجاه 3َ حتى يجد إشارة الابتداء AUG.

17 ـ تخليق البروتين (3)



شكل 17-1

مقدمة :

بعد ابتداء تخليق البروتين يتتابع تطويل السلسلة الببتيدية حتى الوصول إلى إشارة مناسبة يتم عندها إنهاء التطويل، ويتحرر الببتيد من الجهاز الريباسي؛ حيث قد يخضع بعدها لما يسمى «التعديلات أو التحويرات ما بعد الترجمة». وتختلَف هذه التعديلات بحسب العضية الخلويّة التي سيرسل إليها البروتين كالمتقدرات والنواة واليحلولات أو وحدات بنيوية كالغلاف الخلوي؛ كما قد يعدل بطريقة تسمح بتصديره. ولا بد من التذكر هنا أن الخلل في هذه التعديلات قد يكون سبباً في حدوث المرض.

التطويل (Elongation):

يقوم عامل التطويل بإحضار الحمض الأميني التالي الذي سيربط بالميثيونين الابتدائي إلى الموضع A مرتبطاً بجزيء tRNA. والأمر الأساسي والضروري هنا هو أن يوضع الجزيء الصحيح من أمينو أسيل ـ tRNA في الموضع A؛ لأن الخلية لا تستطيع بأي حال من الأحوال أن تستأصل الحمض الأميني «الخطأ» من السلسلة الببتيديّة عندما يتمّ إقحامه فيها. ويقع الاختيار الصحيح في هذه المرحلة على عاتق **عامل التطويل TU** (EF-TU) في

طليعيات النواة؛ فهو يرتبط بجزيء GTP، مما يسمح له بالارتباط بالجزيء الصحيح من أمينو أسيل ـ tRNA وإحضاره إلى الموضع A. والآن، لا يمكن إضافة الحمض الأميني إلى السلسلة حتى يغادرَ عاملُ التطويل EF-TU المعقدَ الريباسي، وهذه المغادرة لا يمكن أن تتم إلا بعد حلمهة GTP إلى GDP. هذا يعني أن هناك وقتاً (خلال الحلمهة ومن ثم المغادرة) كافياً ليترك جزيءُ أمينو أسيل ـ tRNA «الخطأ» الموضع A والمعقد الريباسي. أما في حقيقيات النواة فتصحيح الخطأ يقع على عاتق **عامل التطويل 1** (eEF1) الذي تقوم وُحَيْدَتُه ألفا بالارتباط بمعقد أمينو أسيل ـ tRNA.

يقع التطويل في مرحلتين رئيستَين: **تشكيل الرابطة الببتيديّة والإزفاء** (Translocation). تقوم ناقلة الببتيديل بتحفيز المرحلة الأولى؛ حيث تربط بين ذرة كربونيل أمينو أسيل (أو ببتيديل) ـ tRNA الموجودة في الموضع P والزمرة الأمينية ألفا من الحمض الأميني لأمينو أسيل ـ tRNA الموجود في الموضع A. الآن، لا بد من إفراغ الموضع A ليشغله أمينو أسيل ـ tRNA اللاحق، وهذا يستدعي إزاحة إطار القراءة ثلاثة أسس على طول mRNA حتى تصل الرامزة التالية إلى الموضع A. يقود هذه الإزاحة عاملُ تطويل آخر **(أو ترانسلوكاز)** يستخدمُ حلمهةَ GTP كمصدر للطاقة اللازمة للإزاحة. هذا العامل هو EF-G في طليعيات النواة وEF2 في حقيقيات النواة. وخلال هذه العملية يُزاح جزيء tRNA الذي فقد الحمض الأميني نحو ما يدعى «موضع المخرج» في الريباسة ليُطلَق منه إلى الهيولى. وقد تم اكتشاف العديد من عوامل التطويل الأخرى في حقيقيات النواة وإن يكن دورها الوظيفي الحقيقي ما زال مجهولاً.

الإنهاء (Termination):

عندما يتم بلوغ رامزة توقف أو إنهاء لا يمكن استقبال أي جزيء أمينو أسيل ـ tRNA في الموضع A؛ وبدلاً من ذلك يرتبط بالرامزة معقد مكون من عامل الإطلاق (أو التحرير) المرتبط بجزيء GTP **(RF-GTP)**. وكنتيجة، لذلك، تتحول ناقلة الببتيديل لتصبح إنزيم هيدرولاز وتعملَ على إضافة الماء إلى النهاية الكربونيلية للسلسلة الببتيديّة. كما يقوم عامل التحرير بحلمهة GTP المرتبط به إلى GDP الأمر الذي يقود إلى تغيرات شكليّة فيه. تمنحُ كل هذه التغيرات الطاقة اللازمة لتفارق معقد التطويل إلى مكوناته: mRNA والسلسلة الببتيدية والوحيدات الريباسية. هذا وقد تم التعرف على ثلاثة عوامل إطلاق في طليعيات النواة هي RF1 وRF2 (اللذان يتعرفان على مختلف روامز الإنهاء) وRF3 الذي يدعم عمل RF1 وRF2.

ملخص تخليق البروتين في حقيقيات وطليعيات النواة		
الخاصية	الطليعيات	الحقيقيات
الوُحَيدة الريباسيّة الكبيرة	50S	60S
الوُحَيدة الريباسيّة الصغيرة	30S	40S
الريباسة الكاملة	70S	80S
rRNA في الوحيدة الكبيرة	S23 S5	S28 S5.8 S5
rRNA في الوُحَيدة الصغيرة	16S	18S
عدد بروتينات الوحيدة الكبيرة	34 بروتيناً	50 بروتيناً
عدد بروتينات الوحيدة الصغيرة	21 بروتيناً	34 بروتيناً
عوامل الابتداء	IF1 IF2 IF3	eIF2 eIF3 eIF4a eIF4b eIF4c
أمينو أسيل ـ tRNA الابتدائي	fMet-tRNA	eIF5 eIF6 بروتين ربط القلنسوة
متوالية ما قبل البدء الغنية بالبورين	متوالية شاين ـ دالجارنو	Met-tRNA
عوامل التطويل	عامل التطويل G (EF-G) (ترانسلوكاز)	لا توجد
عوامل الإطلاق (التحرير)	RF1 RF2 RF3	EF1 EF2 (ترانسلوكاز)
		RF

التحويرات (التعديلات) بعد الترجمة:

تحدّدُ متوالية الأحماض الأمينية في بروتين ما وشكل هيئته مصيره، وفيما إذا كان سيرسل إلى موقع معين ما، أم أنه سيخضع لعمل إنزيمات التعديل (التحوير). هذا فضلاً عن كونها ستحدد أيضاً عمرَه النصفي.

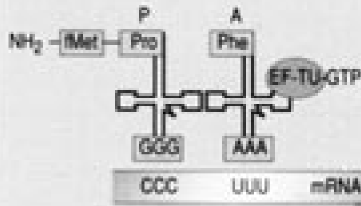
وفي حقيقيات النواة، تكون الريباسات التي تنتج بروتينات اليحلولات وبروتينات الغشاء وبروتينات التصدير مرتبطة بالشبكة الهيولة الباطنة. وخلال التخليق في العصارة الخلوية تنتج متوالية الإشعار الغنيّة بالثمالات الكارهة للماء كالفينيل ألانين بالقرب من النهاية الأمينية للسلسلة الببتيدية. يتم التعرف على هذه المتوالية من قبل بروتين نووي ريبوزي يُدعى **جزيء التعرف على الإشعار (Signal recognition particle "SRP")** يرتبط هذا الجزيء إلى الريباسة سامحاً لها بالارتباط إلى الشبكة الهيوليّة الباطنة عند بروتين «موجه» يُدعى **مستقبلة جزيء التعرف على الإشعار**. تنحشر الريباسة بين بروتيني **الريبوفورين I وII** (بروتينا إزفاء من غشاء الشبكة الهيولية الباطنة) اللذين يقودان سلسلة الببتيد النامية ضمن غشاء الشبكة باتجاه تجويفها. وبمجرد دخول متوالية الإشعار إلى تجويف الشبكة الهيوليّة يتم استئصالها على الفور.

هناك العديد من التحويرات التي قد تحدث داخل الشبكة الهيولية الباطنة: (1) قد يتم ربط البروتين تصالبياً بالجسور ثنائيّة السلفيد؛ (2) استئصال جزء من السلسلة بالإنزيمات الحالّة للبروتين كما هو الحال ـ مثلاً ـ في استئصال الجزء العاطل من العديد من طلائع الهرمونات قبل تصديرها (كتحويل طليعة الإنسولين إلى الإنسولين)؛ (3) قد تتم إضافة الجليكوزيل للبروتين. ولعملية ربط الجليكوزيل هذه بالبروتينات ثلاثة أهداف رئيسية: (1) تغيير الخصائص الفيزيائية للبروتينات (ذوبانيتها وحجمها وثباتيّتها)؛ (2) تلعب السكريات دوراً هاماً للغاية في بروتينات الغشاء التي يجب أن تتعرف على بروتينات أو خلايا أخرى؛ (3) تسمح بتهديف البروتين إلى مواضع خلوية خاصة.

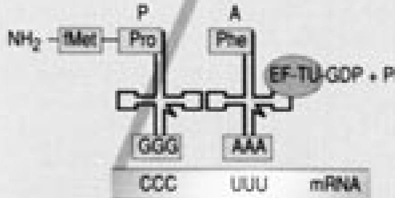
ويمكن أن يحمل قليل السكاريد إلى البروتين داخل تجويف الشبكة الهيولية الباطنة على حامل شحمي هو **فسفات الدوليكول** الذي يتوضع على الوجه التجويفي لغشاء الشبكة الهيولية. ويصبح قليل السكاريد المرتبط بهذا الحامل مرتبطاً إلى ثمالة أسباراجين (Asn) من الببتيد عن طريق تفاعل تحفزه **ناقلة الجليكوزيل**. كما يمكن أن تتابع عملية ربط الجليكوزيل خلال نقل البروتين بين الشبكة الهيوليّة الباطنة **وجهاز جولجي**، وهناك يمكن أن يكدس داخل حويصلات إيماسية إذا كان معداً للتصدير خارج الخلية.

تشكيل الببتيد

اكتشاف أخطاء أمينو أسيل ـ tRNA في الموضع A على الريباسة

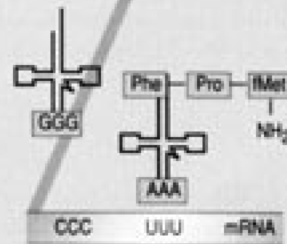








EF-TU-GDP + Pi



الإنهاء

IF3 = عامل الابتداء 3، RFI = عامل التحرير (الإطلاق) 1، يرى رامزتي الإنهاء UAA و UAG

RF2 = عامل التحرير (الإطلاق) 2، يرى رامزتي الإنهاء UUA وUGA، UAA = الرامزة الإنهائيّة



يحدث الإنهاء عند رامزة الإيقاف (الإنهاء) التي ترتبط بأحد عوامل التحرير. ونتيجة لذلك:

1 ـ تقوم ناقلة الببتيديل بتشكيل النهاية الكربوكسيلية لعديد الببتيد الذي يفترق عن المعقد.

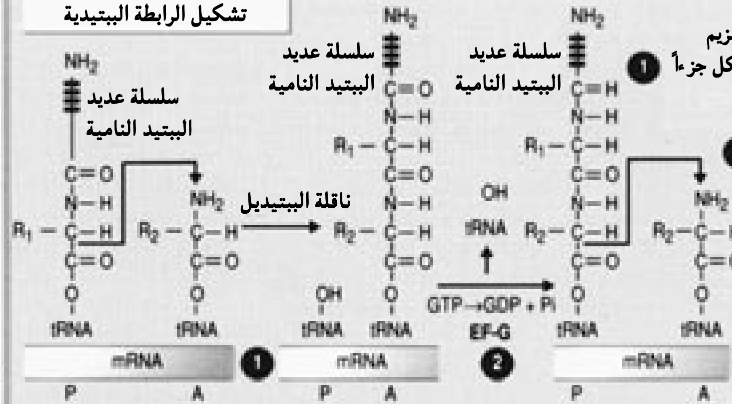
2 ـ يتفارق أيضاً tRNA وmRNA عن المعقد.

3 ـ تتفكك الريباسة إلى الوحيدتين 50S و30S؛ ويرتبط IF3 إلى 30S ويمنع ارتباطها المبكر بالوحيدة الأخرى.

تشكيل الرابطة الببتيدية

تشكيل الببتيد: يحفزه إنزيم ناقلة الببتيديل الذي يشكل جزءاً من الوحيدة 50S ❶

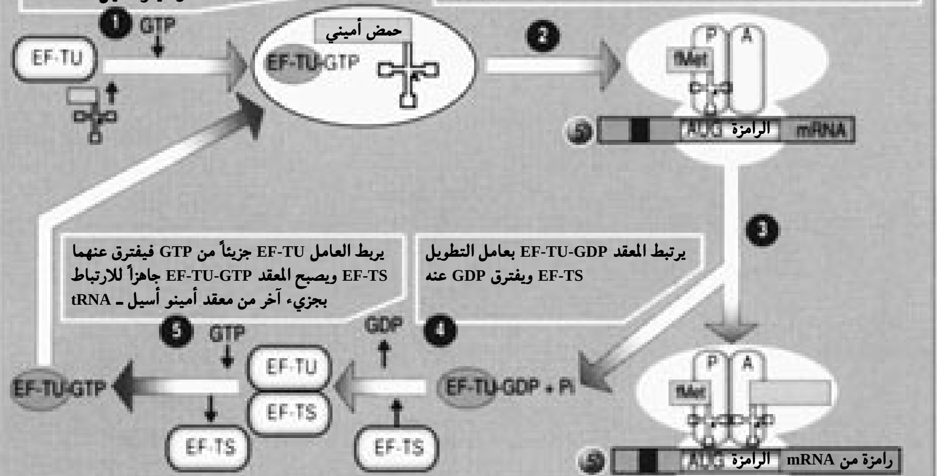
الإزفاء:(1) تفارُق tRNA-OH عن الموضع P (2) تحرك الريباسة بحيث يشغل المعقد ببتيديل ـ tRNA الموضع P؛ ويقود هذا الإزفاء عامل التطويل EF-G ❷



دورة عامل التطويل

❷ ❸ يسمح العامل EF-TU بوضع أمينو أسيل ـ tRNA في الموضع A الريباسي وتتم حلمهة GTP إلى GDP قبل أن يترك العامل EF-TU الريباسة

يربط عامل التطويل EF-TU كلا من GTP وأمينو أسيل ـ tRNA



شكل 2-17

ولا تقتصر تحويرات البروتين على مرحلة ما بعد الترجمة؛ فهناك العديد من البروتينات التي تخضع لتعديلات خلال الترجمة (Cotranslationally) تتمثل بتغيير بعض الأحماض الأمينيّة كما هو حال ثمالات البرولين في الكولاجين التي تتحول خلال تخليقة إلى هيدروكسي البرولين.

تهديف البروتينات :

إلى المتقدرات:

يحتاج توجيه البروتينات إلى مواضع خلوية محددة (تهديف البروتينات) إلى وجود إشعارات خاصة. وفيما يتعلق بالمتقدرات فإن معظم بروتيناتها تخلق على الريباسات الحرة وتطلق في الهيولى؛ وستختلف إشعاراتها بحسب ما إذا كانت موجهة إلى غشاء المتقدرة أو إلى مطرسها. ويتم نزع هذه الإشعارات بمجرد دخول البروتين إلى المتقدرة.

إلى النواة:

تمتلك معظم البروتينات الموجهة إلى النواة متواليات غنيّة بالأرجينين والليزين. ويبدو أن موضعة الهيستونات في النواة يتم بوساطة بروتين خاص يدعى **البلازمين النووي** (Nucleoplasmin).

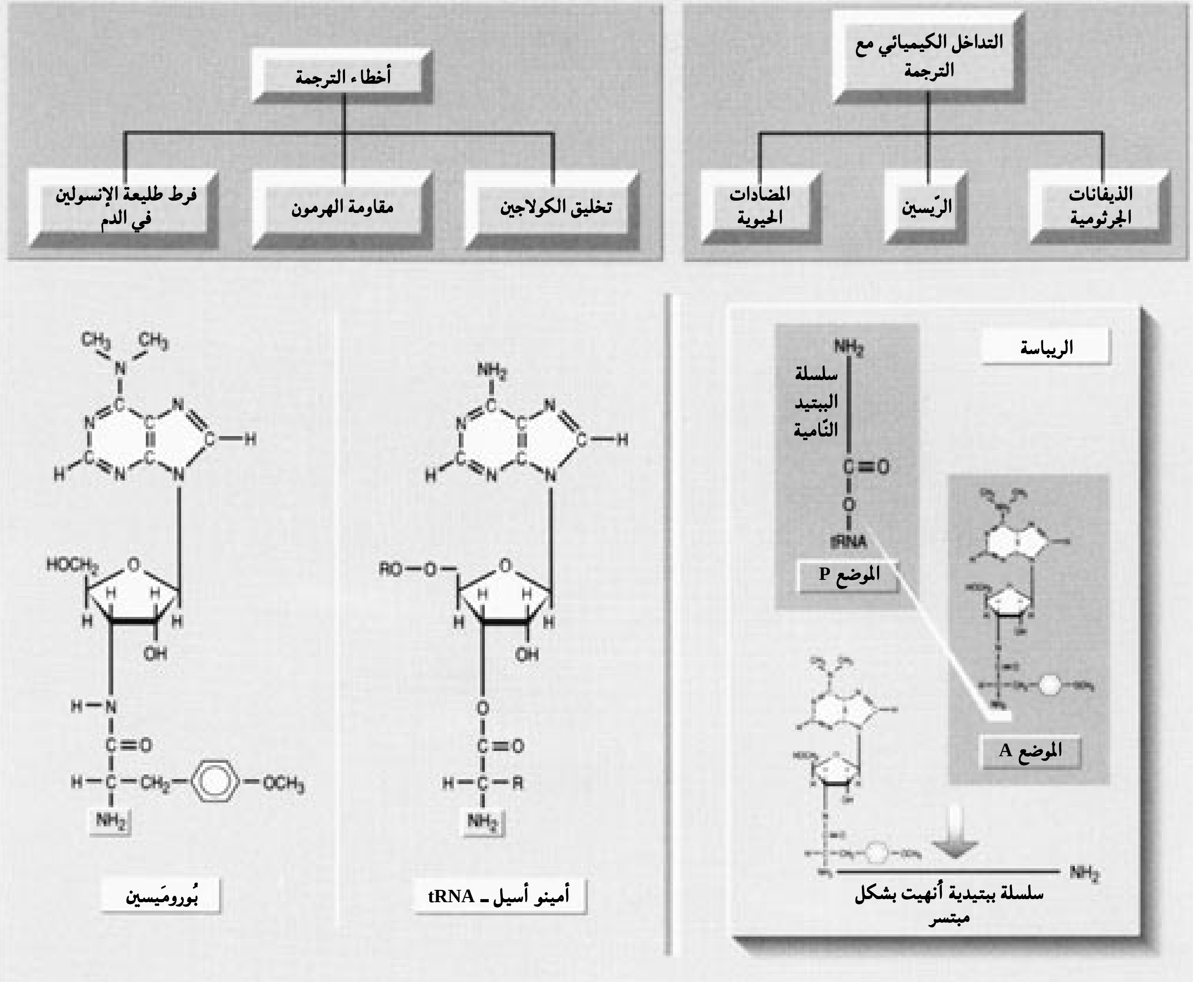
الفيزيولوجية المرضية لتعديلات البروتينات:

هناك العديد من الحالات المرضية وأوضاع البروتينات الشاذة التي تنشأ عن الخطأ في تعديلات البروتينات ما بعد ترجمتها بما في ذلك الأخطاء في عملية تهديفها.

لفرط طليعة الإنسولين العائلي في الدم صفة جسدية متنحية، ونجد عند المصابين بهذا المرض الكميات نفسها تقريباً من الإنسولين وطليعته في الدوران. وقد لا يعاني هؤلاء من أعراض الداء السكري ويبدو ظاهرياً أن استقلاب الجلوكوز طبيعي عندهم، بالرغم من المستويات العالية جداً لطليعة الإنسولين في دمائهم. ولم يعرف سبب هذه الحالة العائليّة على وجه الدقة لكنه قد يتضمن طفرة نقطيّة في جزيء طليعة الإنسولين تمنع عمل إنزيم البروتياز الذي يقوم عادة بتضفيره.

أما **مرض الخلية I** فهو واحد من العديد من الأمراض المرتبطة الناجمة عن الزيغ (Aberration) (أو الشذوذ) في تهديف الإنزيمات اليحلولية والتي تضم أيضاً **النمطين II و III من الشحام المخاطي**. وتبدو المشكلة في عوز الإنزيم الذي يحفز نقل فسفات N-أسيتيل الجلوكوز أمين إلى الأجزاء عديدة السكاريد من البروتينات التي ستوجه إلى اليحلولات. تفرز هذه البروتينات إلى الدوران الدموي ليرتفع مستواها أيضاً في العديد من سوائل الجسم. يبدأ العيب عادة عند الولادة ويتظاهر بالتشوهات الهيكلية وخشونة مظاهر الوجه والتخلف النفسي الحركي؛ ويموت المريض عادة قبل السنة الثامنة من عمره.

18 ـ أخطاء الترجمة (أخطاء تخليق البروتين)



شكل 18-1

يمكن إحصار تخليق البروتينات بأدوية تدعى المضادات الحيوية. ويشمل هذا التعبير أيضاً عوامل أخرى تؤثر على فعاليات أخرى غير الترجمة كتصنيع جدار الخلية أو الاستقلاب الوسيط. وتعتبر هذه المواد أدوات تجريبية هامة تسمح بالكشف عن آليات الترجمة، ولبعضها أهمِّية علاجية بالغة ـ كونها تؤثر على ماكينة تصنيع البروتينات في طليعيات النواة على وجه الخصوص. ومن المفيد أنَّ نعرف أن عيوبَ عملية الترجمة تترافق مع العديد من الأمراض البشرية.

مثبطات تخليق البروتين :

المضادات الحيوية:

الستربتوميسين والنيوميسين مضادان حيويان من زمرة الأمينوجليكوزيدات يستخدمان بشكل واسع في العلاج؛ حيث يثبط الأول عملية ابتداء الترجمة من خلال ارتباطه بالوحيدة الريباسيّة 30S وتداخله مع وظيفة البروتين الريباسي 12S الذي يتوسط ارتباط كل من المعقد fMet-tRNA وجزيء mRNA مع الريباسة. كما يتسبب الستربتوميسين بقراءة خاطئة لروامز جزيء mRNA. ولا يبدو أن النيوميسين يقوم بعمله من خلال البروتين 12S. كما تقوم **التتراسيكلينات** بالارتباط بالريباسة وتَمنع ارتباط أمينو أسيل ـ tRNA؛ وقد وصفت للأطفال بشكل واسع إلى أن تبيَّنَ أنها تسبب اصطباغ

أسنانهم الدائمة باللون الأصفر. وبالرغم من التأثير السام **للكلورامفينيكول** على العديد من الجراثيم المتنوعة فهو يبدي في الوقت ذاته تأثيرات سمية شديدة على نقي العظم/ مما دعا إلى اقتصار استعماله على الأمراض الخطيرة كالحمى التيفية أو على التطبيقات الموضعية كالقطرات العينيّة.

المُثَبِّط	**موقع التثبيط**	**العمليّة المُثَبَّطة**
الكلورامفينيكول	الوُحَيدة 50S في طليعيات النواة	ناقلة الببتيديل
السيكلوهيكزيميد	الريباسة 80S في حقيقيات النواة	التطويل
الإريثروميسين	الوُحَيدة 50S في طليعيات النواة	الإزفاء
حمض الفوسيديك	عمل EF-G في طليعيات النواة	الإزفاء
النيوميسينات	العديد من المواقع في طليعيات النواة	الترجمة
البوروميسين	الريباسة في طليعيات وحقيقيات النواة	نقل الببتيد
الريسين	حقيقيات النواة	عدة عمليات
الستربتوميسين	الوُحَيدة 30S في طليعيات النواة	الابتداء، التطويل
التتراسيكلينات	الوُحَيدة 30S في طليعيات النواة	ارتباط أمينو أسيل ـ tRNA

أما المضادات الحيوية التي تؤثر في الترجمة في كل من حقيقيات وطليعيات النواة (مثل **السيكلوهكزيميد والبوروميسين**) فهي عديمة الأهمية من الناحية العلاجية، لكنها أدوات تجريبية في غاية الأهمية. يشبه البوروميسين الجزء المطرافي (أمينو أسيل الأدينوزين) من جزيء أمينو أسيل ـ tRNA، ولذلك فهو ينافسه على موضع الارتباط في الموضع A من الريباسة مما يقود إلى إقحام البوروميسين في السلسلة الببتيدية النامية عند نهايتها الكربوكسيليّة (لأنه يحوي وظيفة أمينيّة ألفا تتعرف عليها ناقلة الببتيديل). وإذا انتقلنا إلى **الريسين** ـ وهو سم نباتي يُشتَق من فولة الخروع ـ نجد أنه يملك فعالية الجليكوزيداز ويهاجم الريباسة بشكل مباشر ليشطر أساس الأدينوزين من وُحيدتها الكبيرة؛ وقد توفي مؤخرا المئات من الأسبان الذين استخدموا زيتَ طبخ ملوثا بالريسين.

يمكن أيضاً تثبيط الترجمة **بالذيفانات الجرثومية**. والمثال المهم هنا هو الذيفان البروتيني الذي تنتجه الجرثومة المسببة للخناق؛ الوتدية الخناقية. يقوم هذا الذيفان بتعطيل عامل التطويل الثاني (EF2) من خلال تحويله إلى ADP ـ ريبوزيل عامل التطويل الثاني.

الترجمة والأمراض :

هناك العديد من الأمراض المتنوعة ـ العائلية غالباً ـ التي تنجم عن عيوب في عملية الترجمة قد تتضمن التغيرات في شطر السلاسل الببتيدية المخلقة حديثاً أو عيوباً في تهديف البروتينات أو الطفرات الحادثة في الجينات، وبالتالي في mRNA الأمر الذي يقود إلى إقحام حمض أميني خاطئ في البروتين.

الشطـــــر:

تتسبب عيوب الشطر في حدوث حالة **فرط طليعة إنسولين الدم العائلي** التي تتصف بوجود كميات عالية غير سوية من طليعة الإنسولين في الدوران. ولتبيان هذه الحالة نتذكر أنَّ جين الإنسولين يرمز لطليعة كبيرة تدعى سلف طليعة الإنسولين ويتم إطلاقها إلى تجويف الشبكة الهيولية الباطنة؛ حيث يقوم إنزيم ببتيداز الإشعار هناك بشطر متوالية الإشعار لينتج بروتين أصغر هو طليعة الإنسولين. ينقل هذا الأخير إلى جهاز جولجي ليتم تكديسه ضمن حويصلات إفرازية استعداداً لتصديره خارج الخلية. وتخضع طليعة الإنسولين ضمن هذه الحويصلات إلى المزيد من الشطر لنزع ما يُسمّى الببتيد الرابط (أو الببتيد C) وسلسلة ببتيديّة داخلية أخرى. الناتج النهائي هو الإنسولين الفعال بيولوجياً والذي يتم إطلاقه بعملية الإيماس.

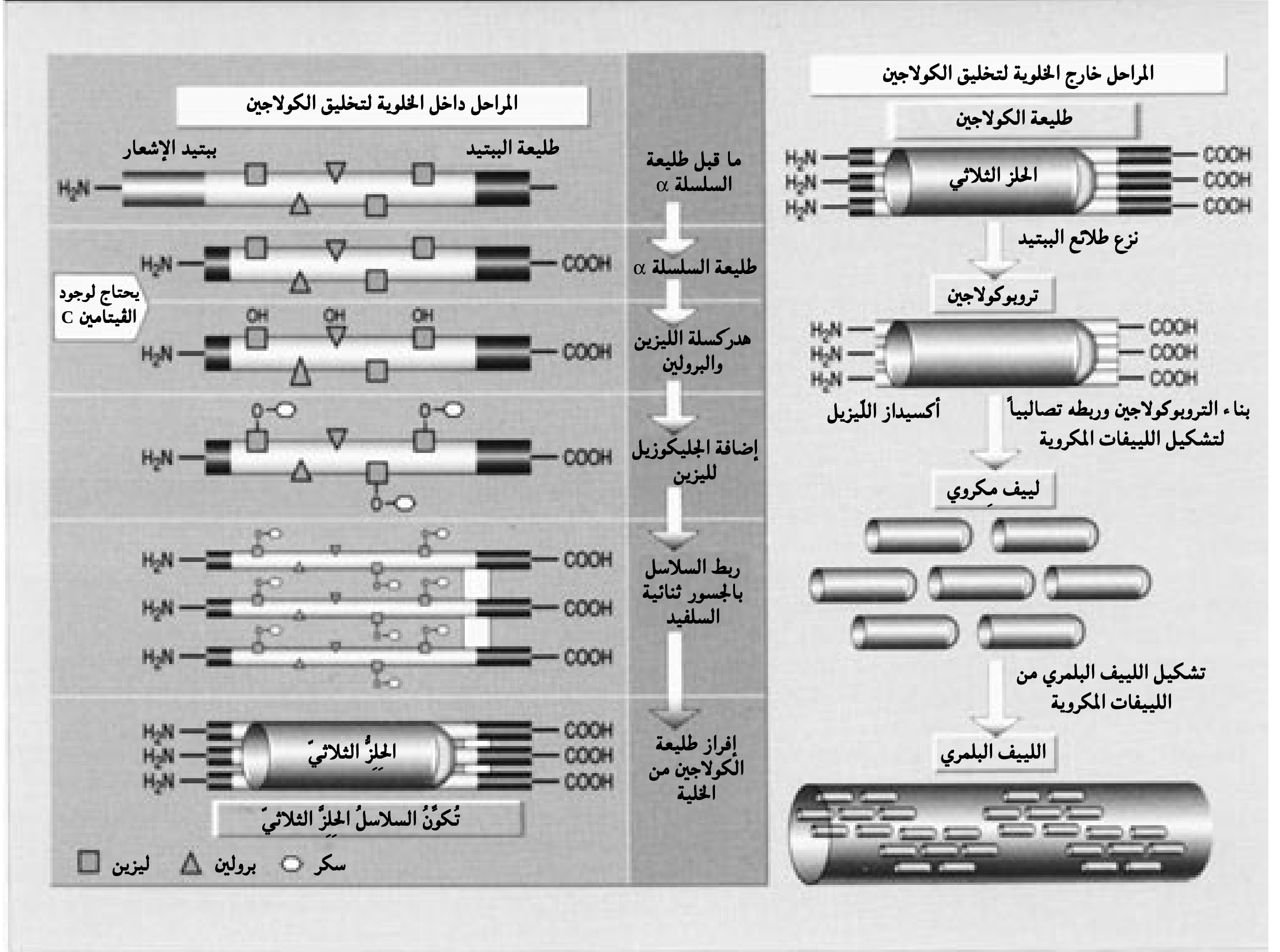
عيوب المستقبلات ومقاومة الهرمونات :

يمكن للخلل في الترجمة أن يقود إلى **مقاومة الهرمونات** التي تعني عدم قدرة الخلية الهدف على الاستجابة لبعض الهرمونات كالأندروجينات والقشرانيات السكريّة والهرمونات الدرقية والڤيتامين D التي تعمل جميعاً من خلال مستقبلات داخل خلوية.

وفي مرضى مقاومة **الأندروجين**، قد تكون المستقبلات: (1) غائبة تماماً؛ (2) أو بنيتها متغيرة بشدة بسبب حدوث خبن لشدفة من النهاية الكربوكسيلية للسلسلة عديدة الببتيد؛ (3) أو تحتوي على تغير في حمض أميني واحد فقط (**طفرة نقطية** تنجم عن تغير أساس في زوج واحد من الدنا DNA). وتنجم هذه الحالات الثلاث عن طفرات في جين مستقبلة الأندروجين مما يعني أنها حالات عائلية. وكنتيجة لذلك لا يستجب المريض لأندروجيناته ويكون عقيماً.

يمكن للطفرات في المناطق المختلفة من **جين مستقبلة البروتين الشحمي خفيض الكثافة (LDL)** أن تسبب اضطراباً في استقلاب الكوليسترول يقود إلى فرط كوليستَرول الدم والأمراض الوعائيّة المبكرة. قد تسبب هذه الطفرة: (1) نقص عدد المستقبلات أو غيابها التام؛ (2) أو نقص معدل نقل المستقبلات حديثة التخليق من الشبكة الهيولية الباطنة إلى جهاز جولجي؛ (3) أو عدم قدرة المستقبلة على ربط LDL؛ (4) أو خللاً في دورة المستقبلات بين الغشاء الخلوي ومخازنها داخل الخلية. وغالباً ما تكون هذه الحالات عائليّة.

هناك أيضاً عيوب في ترجمة بروتين **الكولاجين** تؤدي إلى ضعف بنيوي فيه؛ وهو مكون نسيجي داعم فائق الأهمية.



شكل 19-1

استخدم الكولاجين في هذا الفصل كمثال لإيضاح أحداث تخليق البروتين التي وصفت في الفصول السابقة.

طبيعة الكولاجين:

وجوده وبنيته:

هو أكثر بروتينات الجسم غزارة في جسم الإنسان، وهو بروتين إفرازي ليفي يوجد في كل أنسجة الجسم التي تتطلب بنية هيكلية أو داعمة لتعطيها قوتها البنيوية وتحفظ لها شكلها أو مظهرها الخاص. ومن الأمثلة الأخرى على البروتينات الليفيّة نذكر التروبوميوزين والكيراتين ألفا. وتتصف البروتينات الليفية من الناحية البنيوية بأنها تملك جزءاً كبيراً من البنية الثانوية المنتظمة ومظهراً أسطوانياً شبيهاً بالعصا؛ وهي عموماً غير ذوّابة في الماء.

ويوجد كل ببتيد كولاجين (يسمى السلسلة ألفا) على شكل عديد ببتيد حلزوني يساري الاتجاه تكون فيه كل ثالث ثمالة هي الجليسين ويبلغ طوله نحو 1000 ثمالة. وَتلتف ثلاث سلاسل ألفا بعضها على بعض لتشكل حلزاً ثلاثياً يمينيّ الاتجاه تكون ثمالات الجليسين في مركزه. وتدعى هذه البنية الحلزونية **بالتروبوكولاجين**، وهي حجرة البناء الأساسية أو الوحدة المكررة في الكولاجين.

التروبوكولاجين:

يمكن التعبير عنه بالصيغة البنيوية التقريبية التالية: $(Gly\text{-}A\text{-}B)_{333}$ بحيث يشغل البرولين نحو ثلث المواضع A ويشغل هيدروكسي البرولين نحو ثلث المواضع B. وتتحد جزيئات التروبوكولاجين تلقائياً من خلال الارتباط التصالبي بين ثمالات الليزين وهيدروكسي الليزين لتشكل ما يدعى «اللّيَيْف البلمري»، والذي يمكن رؤيته تحت المجهر الإلكتروني. وتتجمع هذه اللييفات لتشكل ألياف الكولاجين البلمريّة التي يمكن رؤيتها بالمجهر الضوئي العادي.

وتعود صلابة الكولاجين إلى وجود ثمالات البرولين، أما قوته فتعود إلى حقيقة أن جزيئات التروبوكولاجين تكون متجاورة بما يعادل نحو 75٪ من طول كل جزيء. وبسبب طريقة ارتباط هذه الجزيئات، فهي أيضاً تقاوم التوتر أو التمدد وسوف تتعرض للتمزق إذا أخضعت لقوى شد كبيرة.

أنماط الكولاجين:

تحوي النسج المختلفة أنماطاً مختلفة من الكولاجين ويوجد منها على الأقل 13 نمطاً تدعى النمط I والنمط II حتى النمط XIII. وتختلف هذه الأنماط فيما بينها بالسلاسل ألفا التي تسمى ألفا ـ1 وألفا ـ2. وأكثر هذه الأنماط غزارة في جسم الإنسان هو النمط I الذي كان أول ما عرفناه بينها.

تخليق الكولاجين:

يخلق الكولاجين من قبل أنماط خلوية متخصصة متنوعة كالخلايا بانية العظم في العظم والأرومة الليفية في الأوتار والأرومة الغضروفية في الغضاريف. ويمكن تقسيم الأحداث المساهمة في تخليق الكولاجين إلى داخل وخارج خلوية:

ـ **الأحداث داخل الخلوية:** أول خطوة داخل خلوية في تخليق الكولاجين هي تخليق السلسلة ألفا من قبل الريباسات المرتبطة بالشبكة الهيوليّة الباطنة؛ والتي تترجم متوالية هذه السلسلة من جزيء mRNA إضافة إلى متواليات مقدمة الببتيد وكذلك الببتيد الإشعاري في النهاية الأمينية والذي يوجه البروتين المُخَلق حديثاً نحو تجويف الشبكة الهيوليّة الباطنة. أما متواليات مقدمة الببتيد فتعمل على بقاء الطلائع ذوابة لأنها لا تشكل حلزوناً. وفي تجويف الشبكة يقوم إنزيم ببتيداز الإشعار بنزع الببتيد الإشعاري وتتحرك طليعة السلسلة ألفا على طول الشبكة الهيولية الباطنة الملساء وجهاز جولجي نحو الغشاء البلازمي.

وخلال هذه الرحلة تتم إضافة مجموعة الهيدروكسيل (OH) إلى ثمالات البرولين والليزين بوجود الڤيتامين C الذي يعمل كتميم. كما تتم إضافة ثمالات سكر الجلوكوز والجالاكتوز إلى هيدروكسي الليزين؛ ويحدد مدى هذه الإضافة ثخانة لييفات الكولاجين الناتجة؛ حيث أن الثمالات السكرية هذه تنقصُ مدى تكدس لييفات التروبوكولاجين المكروية في اللييفات البلمرية. هذا ويعتمد مدى إضافة السكريات على نوع النسيج الذي يتشكل فيه الكولاجين.

وخلال المراحل الأخيرة من إضافة الجليكوزيل، تتجمع معاً ثلاثة طلائع للسلاسل ألفا عن طريق الروابط الثيولية (SH) بين متواليات مقدمة الببتيد عند النهاية الكربوكسيلية؛ وتلتف هذه السلاسل المرتبطة في شكل الحلزون الثلاثي للتروبوكولاجين. وأخيراً يقوم جهاز جولجي برزم الطليعة الذوّابة (طليعة الكولاجين) ضمن حويصلات تفرز خارج الخلية بعملية الإيماس.

ـ **الأحداث خارج الخلوية:** بمجرد وصولها إلى خارج الخلية تفقد الكولاجينات (الأنماط I وII وIII) المشكلة للألياف متواليات مقدمة الببتيد بوسائط إنزيمية مشكلة التروبوكولاجين. (النمط الرابع من الكولاجين لا يفقد هذه المتواليات). وتتجمع هذه الجزيئات تلقائياً لتشكل اللييفات، وتزداد قوة ألياف الكولاجين مع بناء السلاسل عديدة الببتيد لشبكة من الارتباطات التصالبية.

الفيزيولوجية المرضية:

البثع (الإسقربوط: Scurvy):

ينجم هذا الداء عن عوز ڤيتامين C (حمض الأسكوربيك) الذي يؤدي نقصه في الغذاء إلى نقص تصنيع هيدروكسي البرولين. (لاحظ أنه بعكس العديد من الحيوانات، تغيب عند الإنسان الإنزيمات التي تصنع الڤيتامين C من الجلوكوز). ومن المعروف أن ثمالات هيدروكسي البرولين تمنح المزيد من الروابط الهيدروجينية التي تزيد من ثباتية حلزونات الكولاجين. ونتيجة لذلك، يفقد كولاجين المصابين بالبثع ثباتيّتَه في درجة حرارة الجسم ولا يمكن للبنى المختلفة الالتصاق بالنسيج الضام. وتتضمن النتائج كلاً من توقف النمو عند الأطفال وهشاشة الشعيرات وتأخر اندمال الجروح وعدم اكتماله. كما ترتحل الأسنان من اللثة، وقد يحصل الموت الفجائي في الحالات المتفاقمة بمجرد تغيير الشخص لوضعته.

أدواء أخرى:

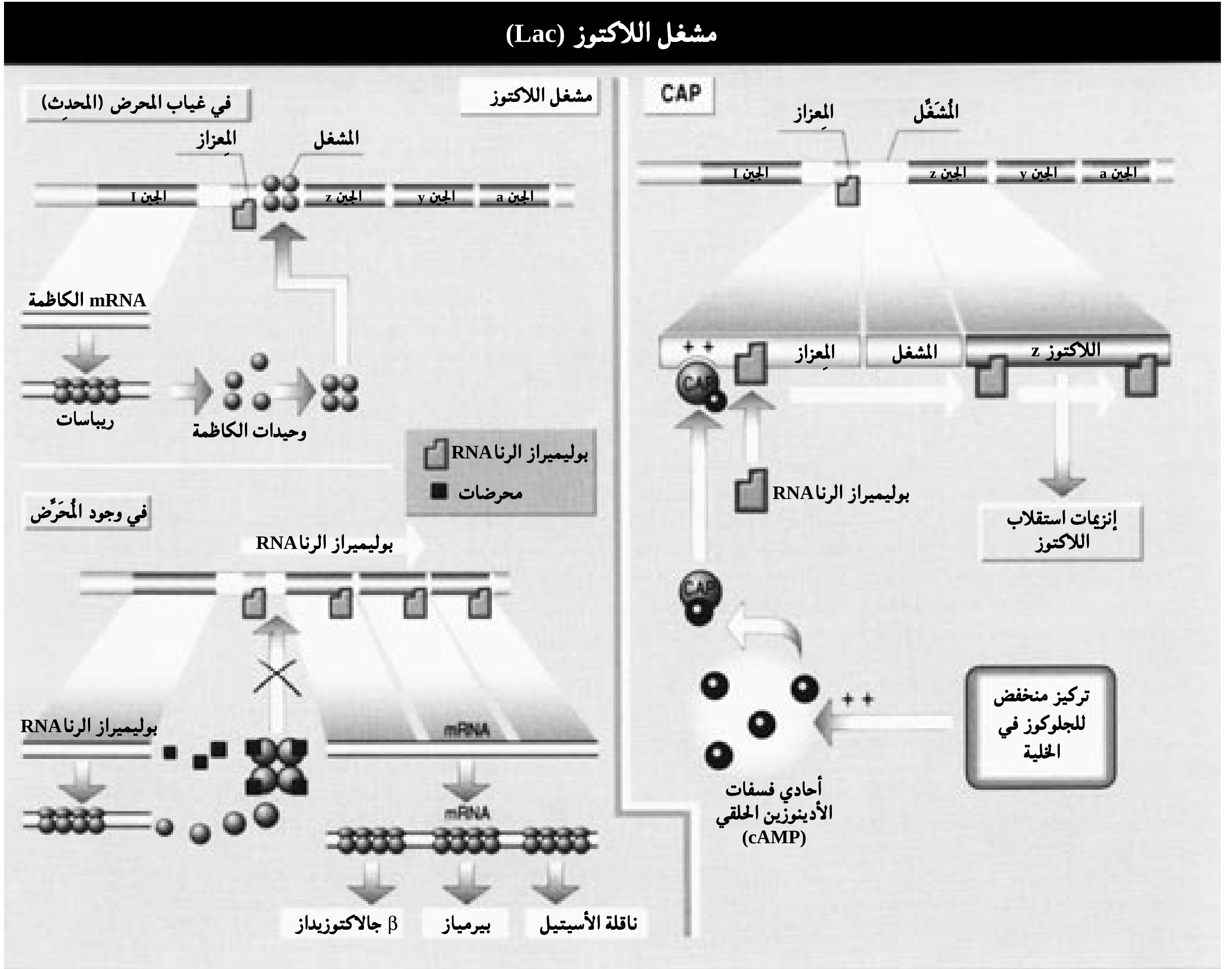
هناك العديد من الأمراض الأخرى ذات المنشأ الوراثي التي تؤدي إلى:

1 ـ عدم قدرة لييفات الكولاجين على الارتباط تصالبياً كما هو الحال مثلاً في **تكون العظم الناقص**؛ حيث أن طفرة نقطية في السلسلة ألفا تمنع تشكيل الحلزون، ويحدث تخريب إنزيمي لجزيئات التروبوكولاجين.

2 ـ عوز بعض الإنزيمات كما في عوز إنزيم هيدروكسيلاز الليزيل (يدعى المرض **بالنمط الرابع (IV) من متلازمة إهلرز ـ دانلوس**). وفي هذه الحالة يكبت تصنيع هيدروكسي الليزين.

وتتميز هذه الأدواء بقصور اندمال الجروح والكسور العديدة وفرط تمدد الجلد والمفاصل.

20 ـ التحكم في التعبير الجيني عند طليعيات النواة



شكل 20-1

طليعيات النواة :

الإشريكية القولونية ***(E. coli)*** هي جرثومة درس فيها التعبير الجيني على نطاق واسع. ولهذه الجرثومة كروموسوم واحد مفرد وحلقي يتكون من جزيء مضاعف من الدنا (DNA) يبلغ طوله نحو 4×10^6 زوج أساس، ويوجد فيه نحو 3000 جين تتجمع في مجموعات بحسب وظيفتها. فعلى سبيل المثال، توجد الجيناتُ المرمِّزة لإنزيمات سبيل استقلابي معيّن في مجموعة واحدة وكذلك تلك المرمزة للبروتينات البنيويّة. وتخضع هذه الجينات المتجمعة عادة لتنظيم متناسق ويتم انتساخهاً معا على شكل جزيء واحد من الرنا المرسال (mRNA) يرمز لعدة بروتينات مختلفة. ويدعى جزيء كهذا **بالحمض الريبي النووي المرسال عديد المقارين أو عديد السيسترَونات**، أما مجموعة الجينات المتجمعة وظيفياً إضافة إلى مشغلها (Operator) والجينات التنظيمية فتُدعى مجتمعة باسم **المشغل** (Operon)

ترمز الجينات التنظيمية لبروتينات تعمل بدورها على التحكم بالتعبير عن الجينات من خلال ارتباطها **بعناصر التحكم** في مواضع على الدنا DNA قريبة من الجين البنيوي. وتتحكمُ البروتينات التنظيمية بمدى وصول **بوليميراز الرنا RNA** إلى موضع ارتباطه على الجين. والبروتين التنظيمي نوعان: يعمل الأول بطريقة سلبية تكبتُ المَشْغَل من خلال ارتباطها بالمُشَغِّل؛ أما الثاني فله تأثير إيجابي يعزز ألفة البوليميراز تجاه مواضع ارتباطه على الجين. وأفضل مثال على نموذج المُشْغَل هو مَشْغَل اللاكتوز في الإشريكية القولونية.

مَشْغَل اللاكتوز:

يتنظم التعبير عن هذا المشغل بوساطة **محرض أو محدث** (Inducer) هو اللاكتوز، وبروتين كابت ينجم عن التعبير عن ***الجين I*** الذي يدعى أيضاً *lacI*، ويتوضع تماماً قبل عناصر التحكم بمجموعة الجينات التي ترمز لثلاثة إنزيمات، اثنان منها على الأقل ضروريان لشطر السكريد الثنائي ـ اللاكتوز ـ إلى جلوكوز وجالاكتوز. تدعى هذه الجينات الثلاث بالتجمع *lacZYA*، وترمز للإنزيمات: (1) **بيتا ـ جالاكتوزيداز** التي تعمل على اللاكتوز؛ (2) **بيرمياز الجالاكتوزيد بيتا** وهو بروتين مرتبط بالغشاء يشكل جزءاً من جملة ناقلة تعمل على إدخال الجالاكتوز إلى داخل الخلية؛ (3) **ناقلة أسيتيل الجالاكتوزيد بيتا** التي لم تعرف وظيفتها على وجه التأكيد رغم أن التعبير عنها ضروري لاستقلاب الجالاكتوز.

إن جزيء mRNA الناتج عن انتساخ مشغل اللاكتوز قليل الثباتية جداً، ولا يتجاوز نصف عمره ثلاث دقائق تقريباً، مما يعني أن التعبير عن هذا المشغل يتغير بسرعة؛ ويتوقف التعبير عن الجين حالما ينخفض تركيز المحرض.

الكابت *lac*:

يرمز الجين ***i*** لبروتين تنظيمي كابت يدعى **الكابت *lac***. وهذا الجين بحد ذاته لا يخضع لأي تنظيم بل يستمر في إنتاج الكابت بمستويات منخفضة بمعزل عن بقية الأحداث الخلوية. ويتم التعبير عن الكابت *lac* على شكل مواحيد (طولها 360 حمضاً أمينياً) ترتبط فيما بينها لتشكل مربوعات تحتوي الخلية على نحو عشرة منها في أي وقت. ويمكن للمربوع أن يرتبط بألفة عالية إلى متوالية خاصة من الدنا DNA متوضعة بين معزاز الجين *z* (ويدعى ***lacP***) ومشغله (ويدعى ***lacO***). يحصر هذا الارتباط ارتباط البوليميراز إلى المعزاز، ويقال هنا أن **المشغل مكظوم**.

إزالة الكظم عن المَشغل:

يحرض اللاكتوز المشغل أو يزيل الكظم عنه من خلال الارتباط بألفة عالية مع مواضع خاصة على وحيدات المربوع. يتسبب هذا الارتباط بتغيرات تفارغية في المربوع تقود إلى نقص دراماتيكي في ألفته تجاه متوالية الدنا DNA التي يرتبط بها عادة.

واللاكتوز ليس المحرض الوحيد؛ حيث يوجد عدد مما يسمى المحرضات الفضولية أو الاعتباطية أو غير المبررة (Gratuitous inducers) (ومنها إيزوبروبيل ثيوجالاكتوز) والتي ترتبط بالمربوع دون أن تستقلب بإنزيم بيتا جالاكتوزيداز. وبهذه الطريقة تعتبر هذه المحرضات مفيدة في دراسة مشغل اللاكتوز. تعتبر الآلية الموصوفة أعلاه مثالاً عما يسمى **التحكم السلبي**؛ لكن استقلاب الجالاكتوز يخضع أيضاً لما يسمى **التحكم الإيجابي**.

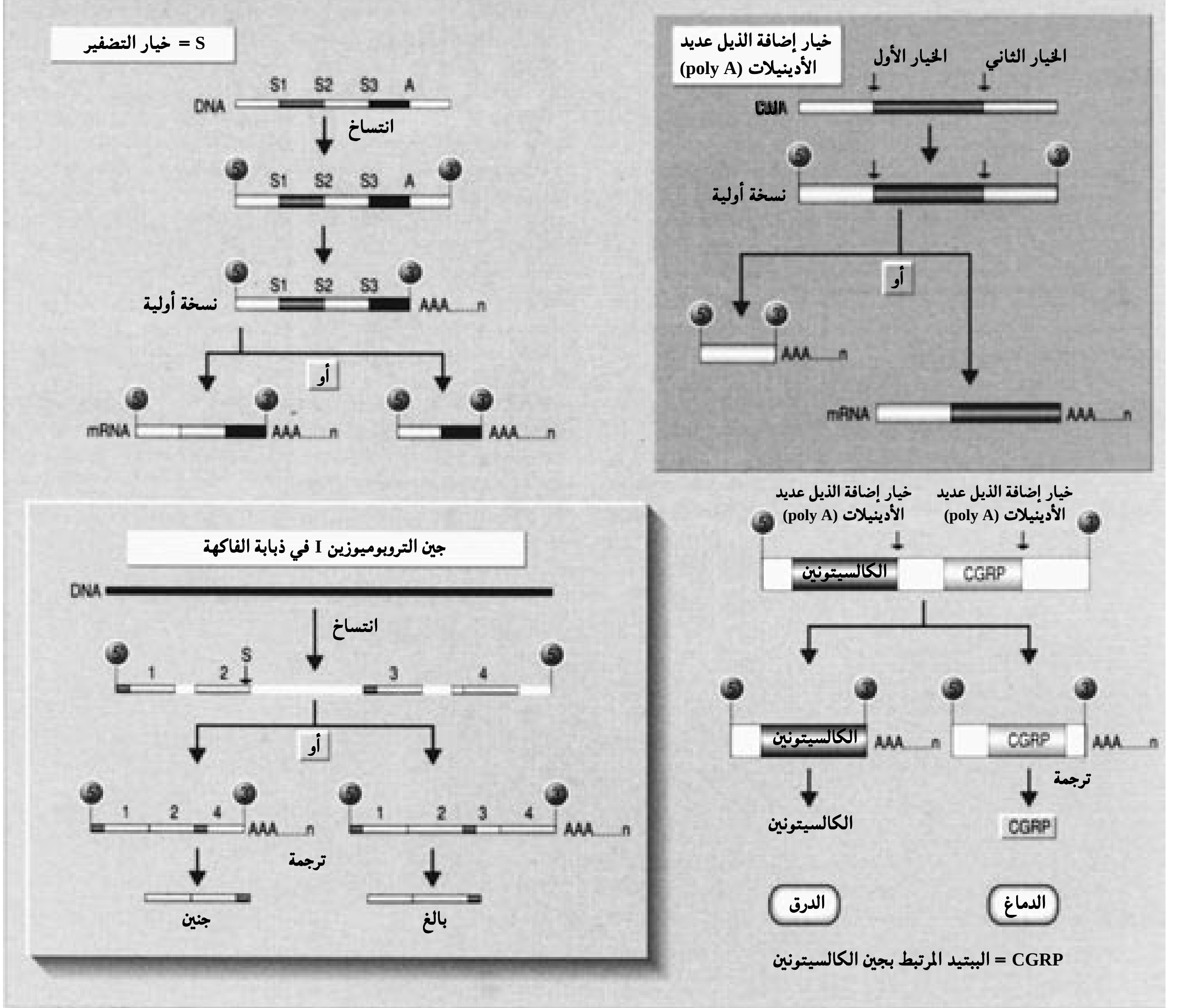
التحكم الإيجابي:

تفضل الإشريكية القولونية الجلوكوز على اللاكتوز كمصدر للطاقة؛ فإذا توافر الأول بغزارة ضمن الخلية يكظم مشغل اللاكتوز حتى ولو وجد اللاكتوز بغزارة. ويدعى هذا باسم **كظم المقيضة** (Catabolite repression) لأنه يحدث فقط عندما يستقلب الجلوكوز؛ وتتحول الخلية إلى اللاكتوز عندمَا ينخفض تركيز الجلوكوز فقط.

عندما يكون تركيز الجلوكوز عالياً يكون تركيز المرسال الثاني cAMP منخفضاً؛ أما عندما ينخفض تركيز الجلوكوز فيرتفع تركيز cAMP ويرتبط مع بروتين تفارغي يدعى البروتين **المنشط للمقيضة** (CAP). يقود هذا الارتباط إلى تغيرات في هيئة البروتين المذكور تسمح له بالارتباط مع المعزاز تماماً قبل موضع ارتباط إنزيم البوليميراز. والنتيجة هي تسهيل ارتباط البوليميراز بالمعزاز. بقي أن نشير إلى أن تنظيم تصنيع CAP يشرف عَليه جين ليس من مكونات مشغل اللاكتوز

ويعمل البروتين المنشط للمقيضة كمنشط لعدد من الجينات الأخرى من ضمنها مشغلي الجالاكتوز والأرابينوز؛ ومن المحتمل أنه يساهم في تنسيق التحكم بتخليق الإنزيمات التي لا تطلب فعاليتها عندما تكون مستويات الركائز المفضلة لإنتاج الطاقة (كالجلوكوز) عالية.

21 ـ التحكّم في التعبير الجيني عند حقيقيات النواة



شكل 21-1

عناصر التحكم بالجينات :

يدرس هذا التحكم في ثلاثة بنود أساسية: (1) الإشعار؛ (2) المستويات؛ (3) الآليات. أما الإشعارات فتتضمن الهرمونات وعوامل بروتينية والظروف البيئية مثل صدمة الحرارة.

مستويات التنظيم:

يتم التحكم على ثلاثة مستويات: (1) تخليق الرنا (RNA) في النواة؛ (2) المعالجة التمايزية للنسخ الأولية؛ (3) تغيير ثباتية mRNA في الهيولي. ويتم التحكم في التخليق النووي للرنا (RNA) بشكل رئيسي من خلال تنظيم **الابتداء** الذي تنشطه عادة **عوامل الانتساخ (المنشطات)** التي يمكنها أن تتآثر مع **معززات** الجينوم بهدف توجيه البوليميراز II نحو الموضع الصحيح للتعبير عن أحد أنواع mRNA.

التَّحكُّم الجيني في حقيقيات النواة

مستوى التحكم
- انتساخ تمايزي
- تثبيت (استقرار) تمايزي للـmRNA
- معالجة تمايزية للنسخ
- ترجمة تمايزية للنسخ

إشارات (إشعارات)
- هرمونات
- عوامل بروتينية
- بيئية

آليات التحكُّم بالانتساخ
- عوامل الانتساخ
- فكُّ حَلزنة الدنا DNA

تنظيم ثباتية mRNA

نصف عمر mRNA مع مثبت	نصف عمر mRNA بدون مُثبِّت	المنتج البروتيني	نمط الخلية	مثبت الـmRNA
45 دقيقة	10 دقائق	هيستونات	خلايا هيل	تنسخ الـDNA
90 ساعة	5 ساعات	كازين	غدة الثدي	البرولاكتين
30 ساعة	3 ساعات	ألبومين البيض	قناة بيض الدجاج	الإستروجين
500 ساعة	15 ساعة	فيتيلوجينين	كبد الضفدع	الإستروجين

تحكم بوليميراز الرنا RNA رقم II بالانتساخ

البروتين	الهدف	الإشعار	الكائن الحي
الجلوبولين α، الجلوبولين β	الأرومة الحمراء	إريثروبويتين	الكتكوت
فيتيلوجينين	الكبد	إستروجين	
مخاطاني البيض، ألبومين البيض، إنزيم الليزوزيم	البُوق	إستروجين	
بروتين عضلي	الأرومات العضلية	تماس خلوي/انقسام خلوي انتهائي	الفـــأر
الجلوبولين α، الجلوبولين β	خلايا ابيضاض الدم الاحمراري	انقسام خلوي انتهائي	

الخلية أو الكائن الحي	عامل الانتساخ	الهدف الجينومي
خلايا الثدييات	Sp1	المعزازات المحتوية على الصندوق GC مثل معزاز مختزلة ثنائي هيدرو الفولات
	CTF	الصَندوق CAAT
ذبابة الفاكهة	البروتين B	الصندوق TATA
	HSTF	معزاز جينات صدمة الحرارة
اللمفاويات البائية	مسرع الجلوبولينات المناعية	متوالية مسرع التعبير عن جين الجلوبولينات المناعية
الخلايا المستجيبة للقشرانيات	مستقبلات القشرانيات	المتوالية الاتفاقية: 5'-GGTACA*nnn*TGTTCT-3' (n = أي نوكليوتيد)؛
السكرية	السكرية	الجينات التي ترمز لليزوزومات الدجاج مثلاً
الخميرة	البروتين gal4	متواليات خاصة في الناحية 5َ من معزازات الجينات المعبرة عن الإنزيمات التي تتدخل في استقلاب الجالاكتوز

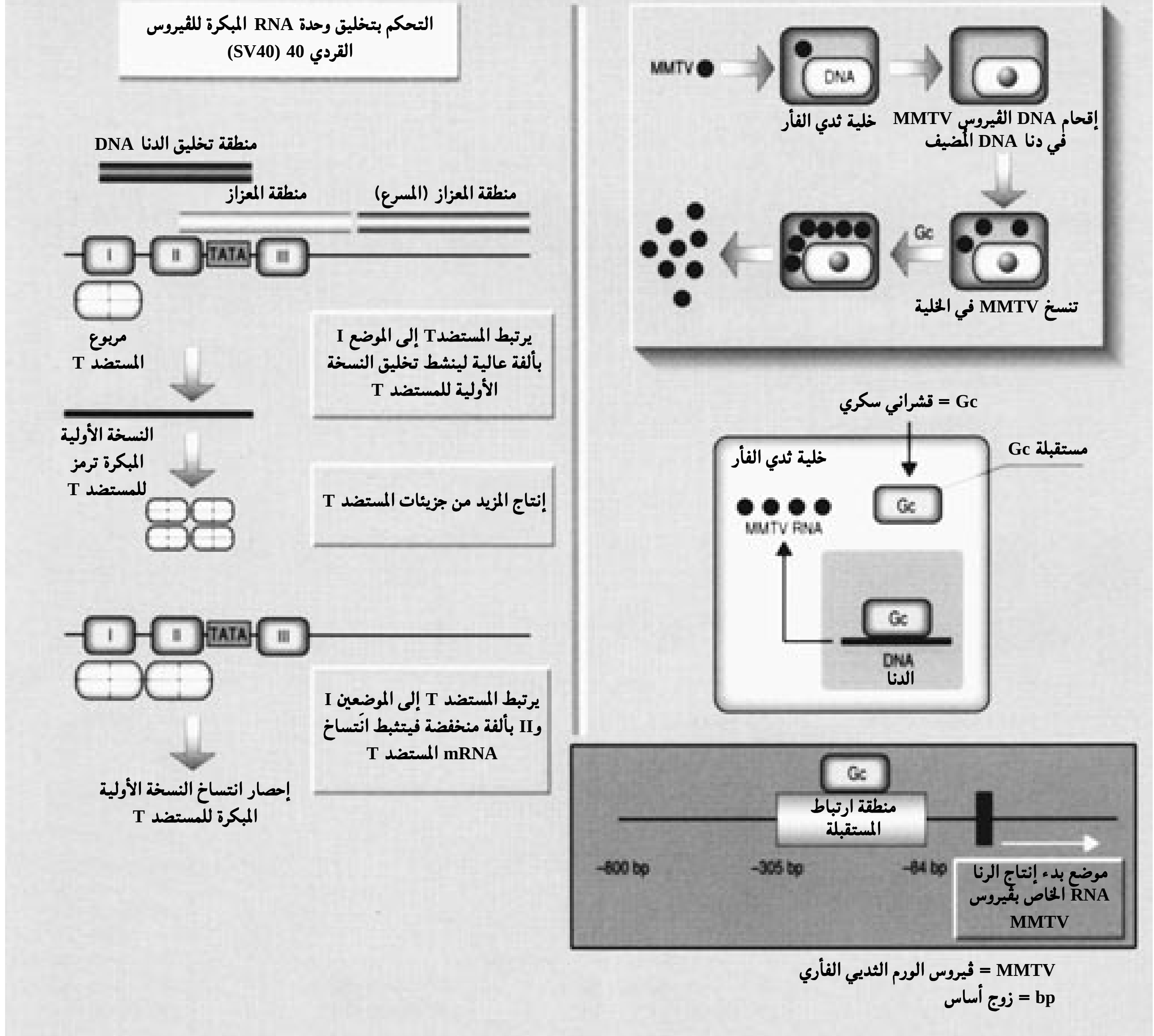
CTF: عامل الانتساخ الرابط للصندوق CCAAT (CCAAT-binding transcription factor)

HSTF: عامل انتساخ صدمة الحرارة (Heat shock transcription factor)

الانتساخ (المنشطات) التي يمكنها أن تتآثر مع **معززات** الجينوم بهدف توجيه البوليميراز II نحو الموضع الصحيح للتعبير عن أحد أنواع mRNA.

المعالجة التمايزية للنسخ الأولية في النواة: إن اختلاف الاختيار لمواضع **عديد الأدينيلات** على النسخ الأولية يحدد النوعية النسيجية للتعبير الجيني. ففي الجرذان ـ على سبيل المثال ـ يرمز جين **الكالسيتونين** أيضاً لببتيد دماغي يدعى **الببتيد المرتبط بجين الكالسيتونين (CGRP)**؛ ونجد أن الخلايا المتخصصة في الغدة الدرقية تنتج من هذا الجين هرمون الكالسيتونين؛ بينما يعبر هذا الجين عن نفسه في الدماغ مما يسمى الببتيد الدماغي المرتبط بجين الكالسيتونين.

التحكم في التعبير الجيني في الهيولى: يمكن لمعدل تخليق البروتين أن يتأثر بما يلي: (1) معدل نقل mRNA إلى الهيولى؛ (2) نصف عمر جزيء الـ mRNA؛ (3) تواتر أو تكرارية ترجمة جزيء الـ mRNA؛ (4) التحكم بعد الترجمة. ويمكن **للتحكم بالعمر النصفي لجزيئات mRNA** أن يتأثر بالهرمونات وبحدوث تنسخ الدنا DNA وبتجدد الأنسجة (الكبد) وببعض البروتينات الڤيروسية.



شكل 22-1

مقدمة:

نقدم فيما يلي نظرة مفصلة لكن باختصار عن الآليات المستبطنة للعمليات التي يتم بوساطتها التحكم بالانتساخ. والأمثلة المستخدمة هي:

1 ـ دور المستضد T في التحكم بالانتساخ في الڤيروس القردي 40 (SV40) الذي يعتبر أحد الڤيروسات البابوڤية. والأخيرة هي فصيلة من الڤيروسات الصغيرة عديمة الغلاف التي تحتوي على دنا DNA مضاعف الطاق والتي تضم ڤيروسات الورم الحليمي التي تتسبب بالثآليل الشائعة والتي يمكن لبعضها أن يكون أوراماً.

2 ـ دور القشرانيات السكريّة في التحكم بانتساخ ڤيروس الورم الثديي الفأري (MMTV).

القيروس القردي 40 (Simian Virus 40; SV40):

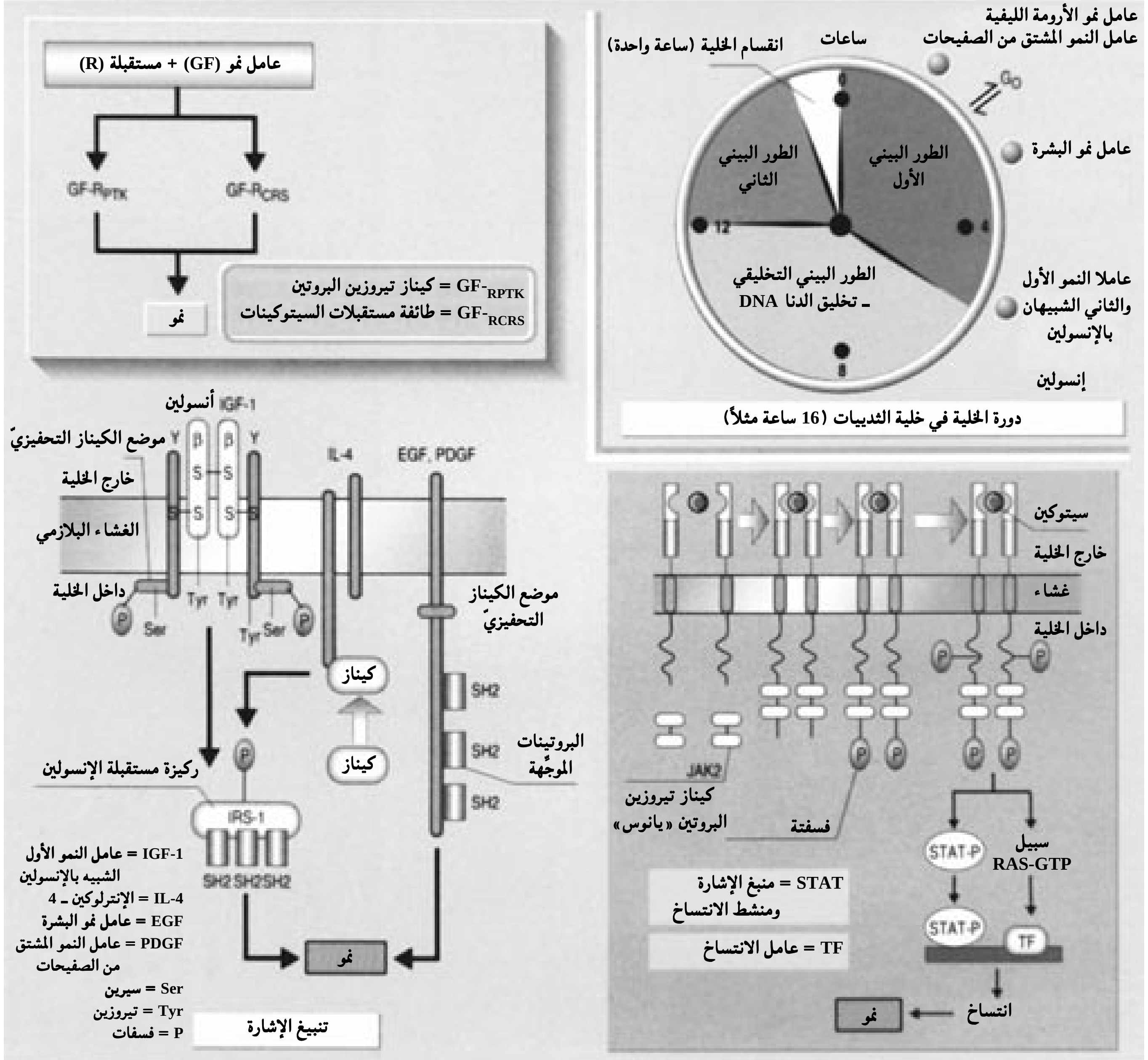
عندما يعدي هذا القيروس الخلايا يتم انتساخ الدنا DNA الخاص به من قبل البوليميراز II الخاص بالمضيف. ويحتوي هذا الدنا DNA على وحدتي انتساخ تدعى الأولى «المبكرة» وتدعى الثانية «المُتأخرة». سبب هذه التسمية أن الوحدة المبكرة لها أولوية الانتساخ حالَ حدوث العدوى، أما الوحدة المتأخرة فأولوية انتساخها تأتي لاحقاً خلال العدوى. ويتم التبديل بين المرحلتين المبكرة والمتأخرة بوساطة بروتين يدعى المستضد T الذي ينتج خلال الانتساخ المبكر. ولهذا المستضد ـ الذي يعمل كمربوع ـ ثلاثة مواضع ارتباط على دنا DNA القيروس SV40 هي المواضع I وII وII. وقد يؤدي ارتباط المستضد T بالموضع I إلى زيادة ألفته تجاه الموضعين II و III مثبطاً بذلك أي انتساخ إضافي للنسخة الأولية المبكرة. وبهذا يمكن أن يكون هذا المستضد بروتيناً ذا تنظيم ذاتي يستطيع تثبيط تخليق mRNA الذي يرمز له. ولا بد هنا من تذكر أن المستضد T كان أول ما اكتشف من بروتينات حقيقيات النواة التي ترتبط بمواضع نوعية على الدنا (DNA).

قيروس الورم الثدي الفأري (Mouse Mammary Tumor Virus; MMTV):

الستيرويدات مواد أليفة للشحم تعبر الغشاء البلازمي بسهولة وتتحد مع مستقبلات بروتينية نوعية. وترتبط هذه المعقدات الهرمونية المستقبلية إلى مواضع خاصة على الدنا DNA لتغير في التعبير الجيني. والمثال هنا هو القشرانيات السكرية التي ترتبط بمستقبلات داخل خلوية. ومن المعروف أن هذه الهرمونات تنشط إنتاج أعداد زائدة من جزيئات MMTV في الخلايا المُنْعَدِية بالقيروسات القهقرية (Retroviruses).

> ***ملاحظة:*** القيروسات القهقرية هي قيروسات حمضها النووي طاق واحد من الرنا RNA ومنها قيروس العوز المناعي البشري (HIV). وعندما تتم العدوى بها يتحول الرنا RNA إلى دنا DNA بوساطة المنتسخة العكسية. يتم بعد ذلك إقحام دنا DNA القيروس في أحد كروموسومات المضيف، ومن ثم يتم انتساخه إلى عدد كبير من القيروسات أو يبقى هناك هاجعاً لعدة أجيال خلوية تالية.

تنبيغ الإشارة ونمو الخلية



شكل 23-1

دورة الخلية:

للخلايا حقيقيات النواة دورة حياة تتصف بوجود أربعة أطوار متمايزة ومتعاقبة يرمز لها بالرموز G_1 وS وG_2 وM (يرمز الحرف G للفسحة "gap" وS للطور التخليقي "Synthetic" وM للطور التفتلي "Mitosis") ويتم تخليق الدنا DNA خلال الطور S، أما الرنا RNA والبروتينات فتخلق خلال الأطوار G_1 و S و G_2. وتكون المدة الزمنيّة للأطوار S وG_2 وM ثابتةً نسبياً في مختلف الخلايا النامية (7 ساعات و 3 ساعات وساعة واحدة على الترتيب). وخلال الطور التفتلي يتوقف تخليق الرنا RNA وينقص تخليق البروتينات بشكل كبير.

والتفتل (Mitosis) عملية نموذجية للانقسام النووي؛ حيث تتشكل خليتان بنتان تحتوي كل منهما على المتممة الكروموسومية ذاتها التي تمتلكها النواة الأم؛ أما انقسام الخلية فيتم بعد إتمام دورة كاملة. هذا مع علمنا بأن بعض الخلايا (العضلية والعصبية مثلاً) قد لا تنقسم مطلقاً بعد تشكلها؛ في حين يكون انقسام خلايا أخرى (الكبدية والمعويّة والجلدية مثلاً) عمليّة نَشطة. وعندما تدخل خلية ما الطور G0 تبقى هاجعة حتى يأتي مثير ما (عامل نمو عادة) ويدخلها في انقسام خلوي نشط. وهناك عوامل نمو معينة تقوم بتنشيط دورة الخلية عند نقاط مختلفة من الطور G_1؛ ومن

هذه العوامل نذكر على وجه الخصوص كلا من عامل النمو المشتَق من الصفيحات (PDGF) وعامل نمو الأرومة الليفيّة (FGF) وعامل نمو البشرة (EGF) وعاملَي النمو الأول والثاني الشبيهان بالإنسولين (IGF-1 وIGF-2) (راجع أدناه).

عوامل النمو:

وهي مجموعة من الببتيدات التي تنشط التكاثر الخلوي، وتقوم بتنظيم النمو والتطور الطبيعيان. كما يمكن لها أن تسبب ما يدعى استحالة النمط الظاهري (Phenotypic transformation) للخلية والذي قد يؤدي إلى حدوث السرطان. وتقوم هذه العوامل بتأثيراتها تلك من خلال تآثرها مع مستقبلات نوعية على سطح الخلية.

عامل النمو أو الهرمون*	المصادر الرئيسة	النسيج أو الخلية الهدف
EGF	الغدة الفكيّة الفأريّة	الخلايا البشروية؛ الأرومات الليفية
عامل النمو المحول ألفا (TGF-α)	الخلايا الجنينيّة والسرطانية	مثال: الأرومات الليفيّة
TGF-β	معظم الخلايا؛ خلايا السرطان	مثال: الأرومات الليفية
الإريثروبويتين	الكلية	طلائع كريات الدم الحمراء (الأرومات الحمراء)
الإنسولين	جزرُ البنكرياس	الكبد؛ العضلات
عامل النمو العصبي (NGF)	العديد من الخلايا	الأعصاب الوديّة
PDGF	الصفيحات	الخلايا العضليّة الملساء الشريانية (وظيفة تصليحية)
IGF-II؛ سوماتوميدين A	الكبد	يتواسط عمل GH على العظم النامي؛ محدث للتفتل في بعض الخلايا
GH (=هرمون النمو)	النخامية الأمامية	الكبد ـ ينشط إنتاج السوماتوميدين

** هناك العديد من العوامل الأخرى لا يتضمنها هذا الجدول.*

يمكن تصنيف عوامل النمو اعتباطياً ضمن عدة مجموعات:

1 ـ **الهرمونات:** مثل الإنسولين الذي تفرزه الخلايا B من البنكرياس؛ وهرمون النمو (GH) والبرولاكتين وكلاهما يفرز من النخامية الأمامية.
2 ـ **السيتوكينات:** وهي ليست هرمونات بالضرورة، وتصنعها أنواع مختلفة من الخلايا، وتؤثر في نمو الخلايا وانقسامها.
3 ـ **اللمفوكينات:** وهي عديدات ببتيد تُطلقُها البلاعم والخلايا التائية من الجهاز المناعي. ويقوم بعضها بتسريع هجرة الكريات البيض بينما يعملُ بعضُها الآخر كعوامل نمو. والمثال هنا هوَ الإنترلوكين ـ1 (IL-1) الذي يتحرر من البلاعم وينشط تكاثر اللمفاويات البائية وتمايزها.

آلية عمل عوامل النمو:

تمارس عوامل النمو تأثيراتها من خلال **مستقبلات غشائية**؛ بحيث يؤدي ارتباط العامل بمستقبلته إلى نقل الإشارة إلى الخلية على شكل شلال من التفاعلات المختلفة وخاصة تفاعلات الفَسْفَتة. وفي بعض الأحيان يحتوي الحقل الهيولي للمستقبلة على فعالية كيناز البروتين التي تخولها القيام بعملية الفسفتة الذاتية (راجع أدناه). وتكون النتيجة النهائية ابتداءَ الانتساخ وتخليقَ البروتين والنمو.

كما يمكن تصنيف مستقبلات عوامل النمو بحسب شلالات الفسفتة داخل الخلوية:

جملة إشعار الركيزة ـ 1المستقبلة الإنسولين (IRS-1): ترتبط بعض الهرمونات وعوامل النمو (كالإنسولين وIGF-I) بمستقبلات تحتوي على فعالية كيناز التيروزين داخلية المنشأ وتقوم بعملية الفَسْفَتة الذاتيّة. ويسبب هذا الارتباط فسفتة ثمالات التيروزين ضمن بروتين يدعى IRS-1 مما يسمح لمجموعة ما يسمى بالبروتينات SH2 (بروتينات مشابهة لطائفة مستقبلات السيتوكينات *(src)*) بأن «ترسو» عند IRS-1 منتجة أحداثا متعاقبة داخل خلوية تفضي في النهاية إلى الاستجابة المحدثة للتفتل. ومن ناحية أخرى توجد بعض عوامل النمو كالإنترلوكين ـ4 (IL-4) تَرتبط إلى مستقبلات لا تحتوي على فعالية كيناز التيروزين داخلية المنشأ؛ لكنها تستنفر كيناز تيروزين هيولية تقوم بفسفتة التيروزين في IRS-1 لتحدث مواضع ارتباط للبروتينات SH2.

> ***ملاحظة:*** تتألف مستقبلة الإنسولين من سلسلتي ألفا ترتبط كل منهما بجزيء إنسولين، وسلسلتي بيتا تجتازان الغشاء وتحويان المواضع التحفيزية. وترتبط السلاسل فيما بينها بجسَورَ ثنائية السلفي

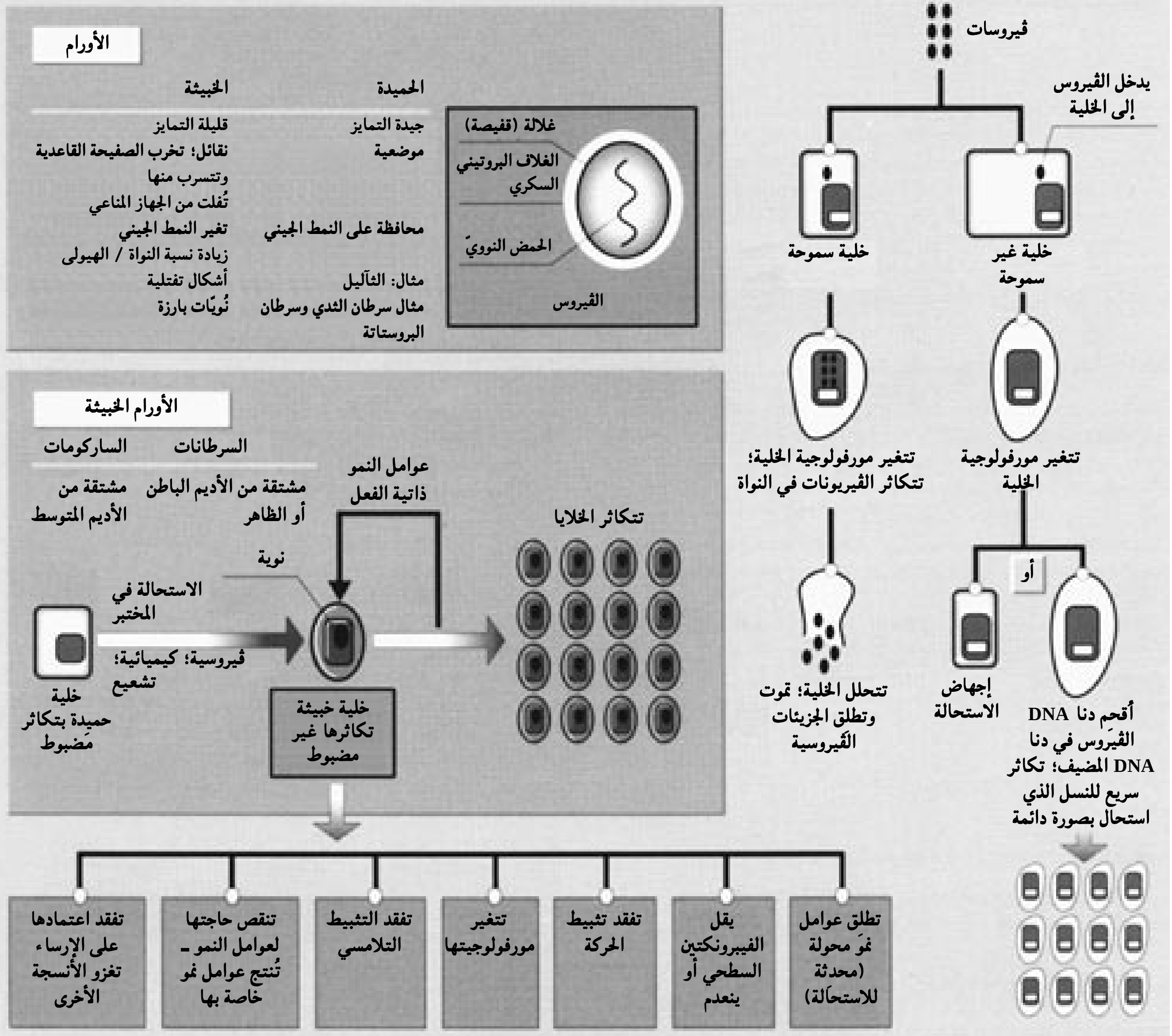
جملة كيناز المستقبلة ـ SH2: ترتبط بعض عوامل النمو (مثل EGF وPDGF) بمستقبلات تمتلك فعالية كيناز التيروزين داخلية المنشأ؛ فتعمل على حدوث الفسفتة الذاتيّة لهذه المستقبلات لتصبح مواضع الفسفتة هذه مواضع ارتباط للبروتينات SH2.

طائفة مستقبلات السيتوكينات (CRS): وهي مجموعة من مستقبلات الهرمونات وعوامل النمو التي لا تمتلك بحد ذاتها أي فعالية كيناز، ولكنها تفعل إنزيمات كيناز هيولية تعتبر كيناز البروتينات من ركائزها وتدعى فصيلة **كينازات يانوس (JAK)** التي تم تمييز أربعة من عناصرها على الأقل هي JAK1 وJAK2 وJAK3 وTYK2، ولا بد أن هناك المزيد من هذه العناصر. ترتبط البروتينات JAK بمنطقة من المستقبلة المفعلة قريبة من الغشاء فتفسفت ثمالات التيروزين الموجودة ضمنها ثم تفسفت المستقبلة مؤدية إلى تفعيل ما يلي:

1 ـ مجموعة من البروتينات الهيولية التي تشكل جزءاً من فصيلة منشطات الانتساخ تدعى ترجامات الإشارة ومنشطات الانتساخ (STATS).
2 ـ تقوم STATS المفسفتة بتفعيل الانتساخ على مستوى الدنا DNA **(سبيل Ras)**. وتؤمنَ المستقبلات المفسفتة مواضع ارتباط لمجموعة البروتينات الموجهة SH2 والتي تفعل جملة Ras-GTP مما يؤدي إلى تفعيل مجموعة من إنزيمات كيناز البروتين المفعلة بمحدثات التفتل (MAPK) وإلى تفعيل منشط الانتساخ TF.

إنهاء فعل عوامل النمو:

يتم إنهاء فعل عامل النمو عند تفارقه عن موضع ارتباطه على مستقبلته. كما يمكن إنهاؤه بتعطيل MAPK داخل الخلوية. وهناك أدلة على إمكانيّة التنظيم السلبي لهذه الكينازات (أي MAPK) من خلال نزع الفسفات منها بوساطة إنزيمات الفسفاتاز. وبالإضافة إلى ذلك، يبدو أنه عندما تتفعّل MAPK يتحرض التعبير عن جينات مرمزة لهذه الإنزيمات مما يؤمن آلية محكمة وتامّة للتحكم بتنظيم فعاليّة عوامل النمو؛ وأي خلل في آلية التحكم هذه يمكن أن نتصور أنه سيساهم في العوامل التي تسبب السرطان من خلال عدم توقف فعل عامل النمو.



شكل 24-1

السرطان هو نمو الخلايا نمواً غير مضبوط ومستقل ظاهرياً، وغزوها لباقي أجزاء الجسم. وتوصف هذه الخلايا بأنها **خبيثة**، ويدعى غزوها باسم **الانتقالات أو النقائل (Metastases)**. ويمكن للخلايا السوية أن تستحيل تحت تأثير مجموعة من العوامل تدعى **العوامل المطفرة**.

الخباثة:

تم التعرف على الأساس الجزيئي للسرطان من دراسة تفعيل **الڤيروسات** لما يسمى **الجينات الورمية (Oncogenes)**.

الڤيروسات المسببة للسرطان:

تحول بعض الڤيروسات الخلايا السوية إلى الخباثة. والڤيروس هو جزيء عدوائي (معد) من الدنا DNA أو الرنا RNA مضاعف أو مفرد الطاق تحيط به غلالة (coat) محصنة تتألف من عدد كبير من الوحيدات البروتينيّة المتكررة.

شكل 2-24

ولا بد من دخول الڤيروسات إلى خلايا أخرى لكي تتمكن من التكاثر، ويوجه حمضها النووي الخلية المضيفة (السموحة "Permissive") لإنتاج المزيد منه ومن البروتينات الڤيروسية. وعادة ما يقود هذا الغزو إلى قتل الخلية وتحرر الڤيريون الكامل أو جزيئات الڤيروس. وفي بعض الأحيان تكون الخلايا غير سموحة وقد تخرب الڤيروس الغازي أو تقحم المعلومات الوراثية الڤيروسية ضمن مجينها الخاص.

بعض الڤيروسات التي تحوي الرنا (RNA) تدعَى **الڤيروسات القهقرية** (Retroviruses) وتحتوي على إنزيم يدعى **المنتسخة العكسية** (Reverse transcriptase). تقوم هذه المنتسخة في الخلية بإنتاج نسخة دنا (DNA) مضاعف الطّاق تُقْحَمُ في دنا (DNA) المُضيف، وتستحيل الخلية إما لأن نسخة الدنا (DNA) الڤيروسية تحتوي على جين ورمي أو لأن جينات الڤيروس تنشط جينات ورميّة موجودة في المضيف أصلا.

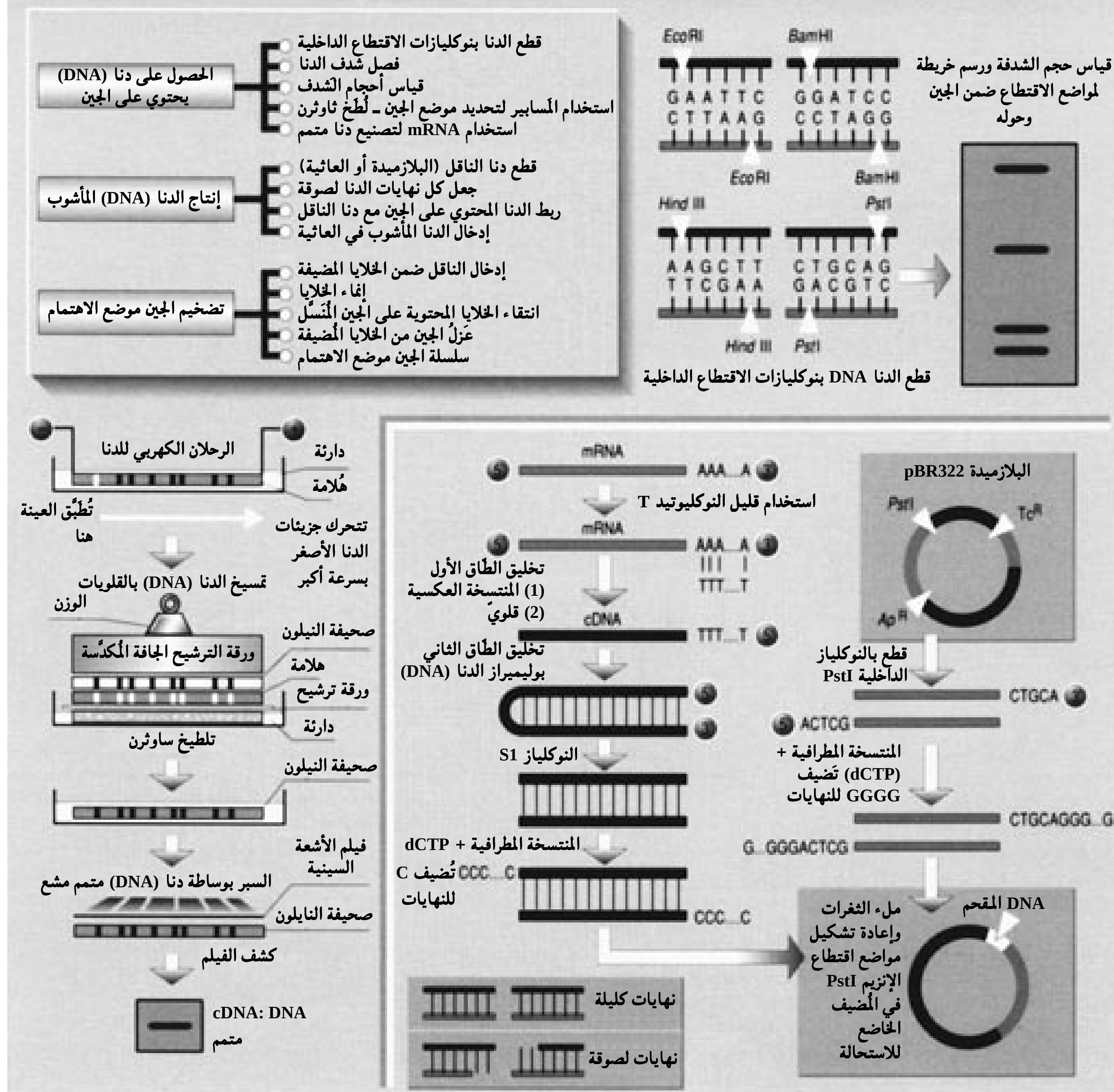
يرتبطُ ڤيروس ساركومة الطيور القهقري إلى مستقبلات غشائية خاصة ويدخل محتوياته ضمن الخلية. وهناك تقوم المنتسخة العكسية بإنتاج نسخة دنا (DNA) تكون أطول من مرصاف الرنا (RNA) الڤيروسي بسبب احتوائها على **مكرر المطراف الطويل** ("**LTR**" Long terminal repeats). ويحتوي هذا الأخير (LTR) على المسَرعات (Enhancers) ومواضع إضافة عديد الأدينيليل والمعزَازات. بعد ذلك يتحلّق الدنا (DNA) الڤيروسي يبلغ طول ڤيروس ساركومة الطيور 10 كيلو زوج من الأسس ويضم أربع جينات؛ ثلاث منها ضرورية لحدوث العدوى وهي *gag* و*pol* و*env*. أما الجين الرابع (*src*) فهو ضروري لحدوث الاستحالة. ويتم التعبير عن ثلاثة أنواع من mRNA الڤيروس: واحد غير مضفر يرمز لكل من *gag* و*pol*؛ واثنان غير مضفران يرمزان لـ *env* و*src*. وناتج التعبير عن *src* هو إحدى إنزيمات كيناز التيروزين. وتهاجر البروتينات الڤيروسية ونسخ الرنا (RNA) الأولية غير المضفرة نحو غشاء الخلية؛ حيث تلتحم به لتضم بعض أجزائه المتغيرة جزيئات من الڤيروس. يبقى أن نتذكر أن الڤيروسات القهقرية لا تقتل الخلية وأن ڤيروس العوز المناعي البشري (HIV) (ڤيروس الإيدز) هو من هذا النوع.

الجينات الورميّة:

هي جينات تنتج السرطان. قد توجد في المجين الڤيروسي وتورد إلى مجين المضيف أو أنها موجودة أصلاً في الأخير وتنشطها العدوى الڤيروسية. وتكون الجينات الورمية الخلوية (تدعى أيضاً **طلائع الجينات الورمية** "Proto-oncogenes") صامتة عادة أو يتم التعبير عنها بشكل مضبوط من قبل الخلية. أما عندما يتم تضفير نسخة الدنا (DNA) الڤيروسية في دنا (DNA) المُضيف بجوار إحدى هذه الطلائع فقد يقوم LTR الڤيروسي بتنشيط التعبير عنها مما يفضي إلى استحالة الخلية.

تسمى الجينات الورمية وفقاً لـ وللمرض الذي يسببه الڤيروس المُعدي.

25 ـ المنابلة الوراثية (1)



شكل 25-1

مقدمة :

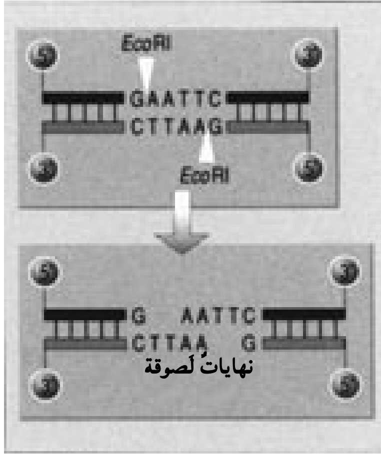
المنابلة الوراثيـة [Genetic manipulation] (أو التـعـامل مع المعلومـات الوراثيـة) هو تبـديل الدنا (DNA) الذي ينقل ضـمن جـملة ناقلة إلى الكائنات الحية المضيفة؛ حيث يتم هناك تضخيم الجين أو الجينات التي تتم منابلتها واستردادها لاستخدامها ثانية. ويمكن للجينات المغروسة في المُضيف أن توجهه للتعبير عن منتجات جينية معينة. وقد يكون الناقل (Vector) بلازميدة جرثومية أو عاثية جرثومية وقد يدخل جزيء الدنا (DNA) مباشرة ضمن الأنسجة الجنينية الثديية بوَسائطَ جراحية.

وتتضمن الطرائق إدخال متوالية نوكليوتيدية مختارة من الدنا (DNA) ضمن ناقل ثم إدخال الناقل ضمن مضيف يتم فيه تضخيم هذه المتوالية. بعد ذلك يتم تنسيل المضيف المتغير واسترداد المتوالية المضخمة.

تحضير متوالية الدنا (DNA):

الدنا (DNA) من mRNA:

أصبح من الممكن إنتاج مزيج من الدنا (DNA) المتمم انطلاقاً من كميات قليلة من mRNA باستخدام المنتسخة العكسية التي نحصل عليها من الڤيروسات القهقرية. وجزيء دنا DNA مزدوج الطاق المطلوب إقحامه في الناقل يمكن تحضيره انطلاقاً من mRNA المعبر عنه من قبل الجين؛ وتتضمن هذه الطريقة ما يلي:



1 ـ عزل mRNA والسماح لقليل ديوكسي النوكليوتيد T بالتزاوج مع ذيله عديد النوكليوتيد A مشكلاً المشرع قليل ديوكسي النوكليوتيد T. بعد ذلك يتم حضنه مع المنتسخة العكسية والأنواع الأربعة من النوكليوتيدات منزوعة الأكسجين ليصنع الطاق الأول من الدنا المتمم.

2 ـ يحتوي الطاق الأول عند نهايته 3َ على حنية كملقط الشعر التي تستخدم مع مشرع يدعى **شدفة كليناو** (Klenow fragment) وإنزيم بوليميراز الدنا (DNA) لصنع طاق ثان متمم للأول. بعد ذلك يتم نزع الحَنية بوساطة إنزيم النوكلياز S1

3 ـ تربط بكل من النهايتين 3َ من جزيء الدنا (DNA) المتمم متوالية بلمرية متجانسة (CCC) ستتزاوج لاحقاً مع متواليات GGG المضافة لنهايات البلازميدة المقتطعة. وبعد ربط هذه البلازميدة مع المتوالية الجديدة المضافة موضع الاهتمام يتم إدخالها إلى المضيف.

يمكن تضخيم كمية الجين بدءاً من كميات غاية في الصغر من الرنا المرسال (mRNA) والسيئة الوحيدة لهذه الطريقة هي أن آلافا من جزيئات الدنا المتمم المختلفة سوف يتم تنسلها.

نوكليازات الاقتطاع الداخلية:

يمكن قطع جزيء الدنا (DNA) عند مواضع خاصة باستخدام نوكليازات الاقتطاع الداخلية. ويتلخص الدور الفيزيولوجي الذي تلعبه هذه الإنزيمات في تخريب جزيئات الدنا غير المرغوب بوجودها في الخلية. وبمجرد استخلاص الدنا يمكن قطعه بإنزيمات تتعرف على متواليات خاصة وتقطعه في مواضع يمكن التنبؤ بها. وتشترك هذه الإنزيمات عموما بقدرتها على قراءة المتواليات ذات السياق المتناظر (Palindromic). (تكون قراءة **السياق المتناظر النقي** هي ذاتها من اليمين إلى اليسار ومن اليسار إلى اليمين. مثال: AATTAA). وتقطع بعض هذه الإنزيمات (مثل الإنزيم AluI) جزيء الدنا DNA مخلفة نهايات كليلة (Blunt)؛ وهذا ليس مثالياً لأن الاجتماع بين النهايات لربطها يعتمد على الصدفة فقط. وهناك إنزيمات أخرى (مثل الإنزيم *Eco*RI) تخلف نهايات «لصوقة» (Sticky) ذات متواليات تتبارز من السلسلة سامحة بالتزاوج مع الأسس المتممة في السلاسل الأخرى.

فصل شدف الدنا:

يخلف عمل نوكليازات الاقتطاع شدفاً متنوعة من الدنا (DNA) مختلفة الأحجام يتم فصلها بطريقة الرحلان الكهربي الهلامي. حيث تتحرك الشدف سالبة الشحنة نحو المسرى الكهربي الموجب، وتكون حركة الشدف الأصغر هي الأسرع. وبهدف قياس أحجام هذه الشدف يتم في الوقت ذاته ترحيل خط مستقل يحتوي على جزيئات دنا (DNA) معروفة الأحجام. وبعد الرحلان يتم إظهار أشرطة الدنا (DNA) المفصولة بتعريض الهلامة لبروميد الإيثيديوم الذي يقحم ضمن جزيئات (DNA) ويتألق عند تعرضه للضوء فوق البنفسجي. كما يمكن تصوير الهلامة فوتوغرافياً مما يسمح بتحديد عدد الشدف المقتطعة. وبهذه الطريقة يمكن رؤية تراكيز صغيرة حتى 25 نانوجرام من الدنا (DNA)؛ أما إذا وسمت مكونات الدنا (DNA) شعاعياً بوساطة الفسفور ـ 32 (^{32}P) فإن مقادير من الدنا (DNA) حتى 1-2 نانوجرام يمكن إظهارها باستخدام فيلم الأشعة السينية. ويمكن معرفة حجم الشريط من خلال مقارنته مع معدل حركة الجزيئات المعيارية (Standard).

وبمجرد معرفتنا لحجم الشدف وعددها والمواقع التي تم فيها الاقتطاع يصبح من الممكن البدء ببناء خريطة لجزيء الدنا (DNA)، وهذا ما يدعى خريطة الجينات.

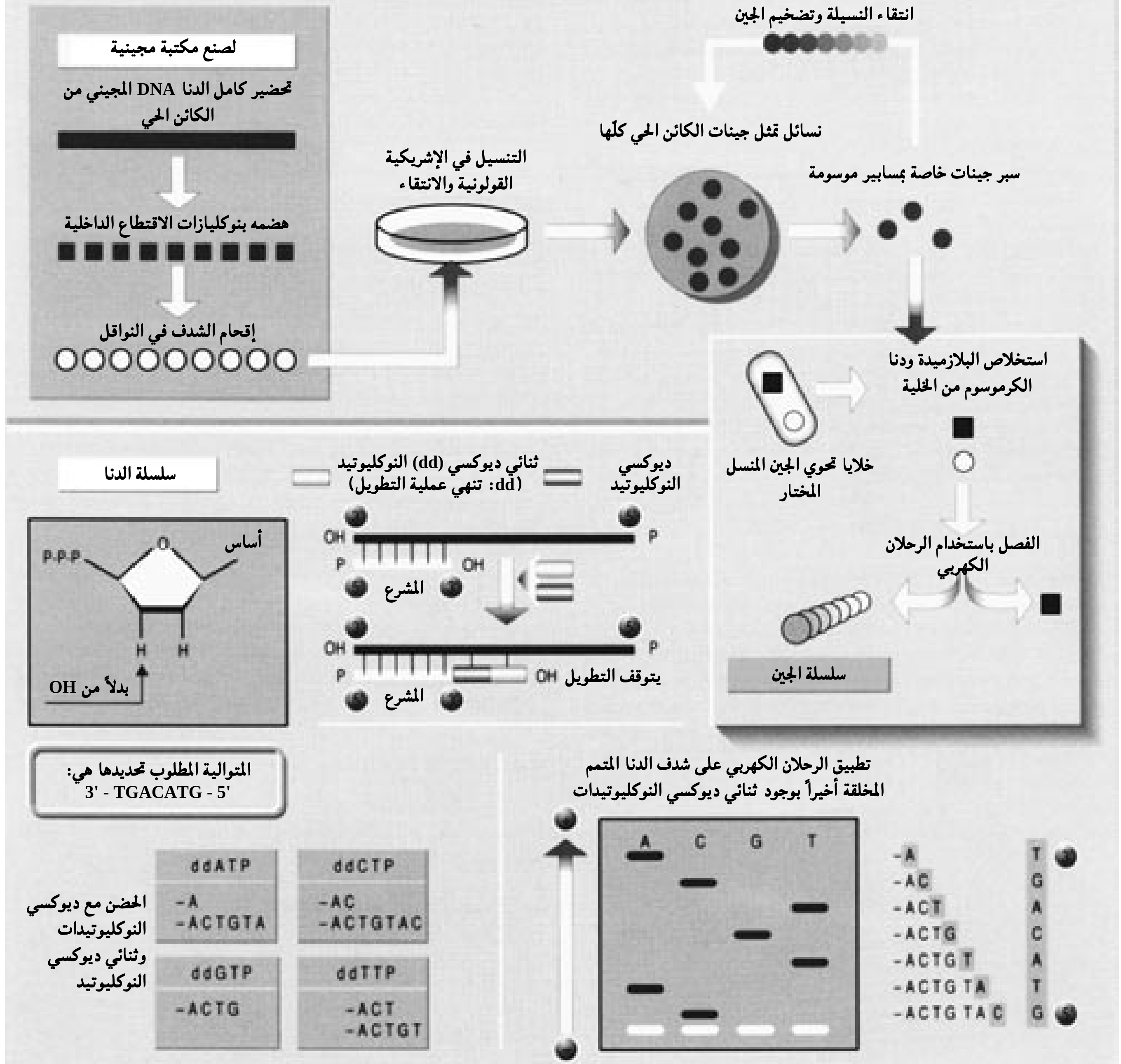
طريقة لطخة ساوثرن وسبر الجينات:

تتضمن طريقة التلطيخ نقل أشرطة الدنا (DNA) المفصولة من الهلامة إلى صفيحة النتروسيلولوز أو النايلون بشكل يسمح بانتقالها بالفعل الشعري (Capillary action) وبمجرد أن تصبح شدف الدنا (DNA) على الصفيحة يتم تثبيتها عليها بالتسخين أو بوسائط كيميائية ويصبح بالإمكان سبر الأشرطة باستخدام مسبار جيني موسوم شعاعياً وتسلسل نوكليوتيداته متمم لتسلسل نوكليوتيدات الجين الذي نبحث عنه. وفي هذا المجال يتهجن المسبار مع الجين ثم يتم إزالة المسابير غير المهجنة عن الصفيحة بوساطة الغسيل وإظهار المسابير المهجنة. تثبت هذه التجربة أنه قد تم عزل الجين فعلاً. وبَعد ذلك يمكن الحصول على الدنا (DNA) موضع الدراسة وإدخاله إلى أحد النواقل.

وفي هذا الإطار نذكر أنه يمكن ترحيل جزيئات الرنا (RNA) بدلاً من الدنا (DNA) ومن ثم نقلها إلى صفيحة النتروسيلولوز أو النايلون (طريقة لطخة نورثرن)؛ ويمكن سبر أشرطة الرنا المفصولة باستخدام دنا متمم لمتوالية mRNA المعبر عنها. ويثبت هذا أنه قد تم التعبير عن جين محدد وأن mRNA الناتج عن هذا التعبير هو فعلاً بين أنواع mRNA التي خضعت للترحيل الكهربي. وبالطريقة ذاتها يمكن نقل البروتينات وسبرها باستخدام طرائق الكيمياء السيتولوجية المناعية (Immunocytochemical)، وفي هذه الحالة تدعى العملية باسم **طريقة لطخة ويسترن**.

تفاعل البوليميراز السلسلي (PCR):

تسمح لنا هذه الطريقة بتضخيم سريع جداً لمتوالية من الدنا موجودة في عينة بيولوجية صغيرة. وهذا يعني أنه بإمكاننا كشف الجينات الكامنة المسببة للأمراض في عينة مأخوذة قبل الولادة، واكتشاف مصدر جزيئات الدنا (DNA) لأهداف قانونية، وتضخيم متواليات من الدنا لإقحامها في النواقل أو بهدف سلسلتها.



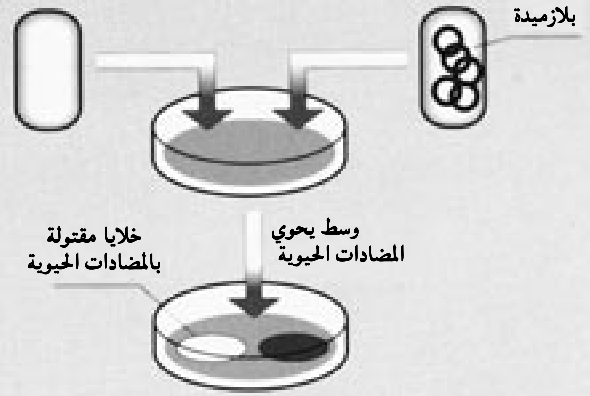
شكل 1-26

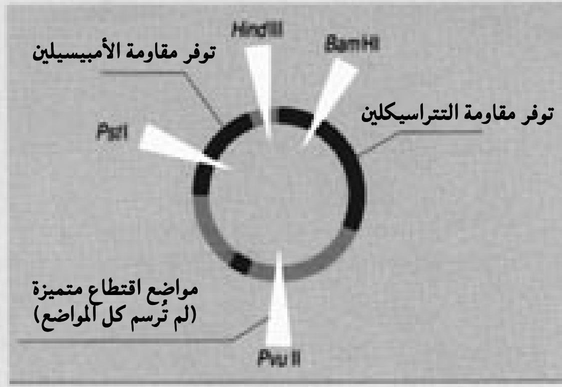
المبدأ :

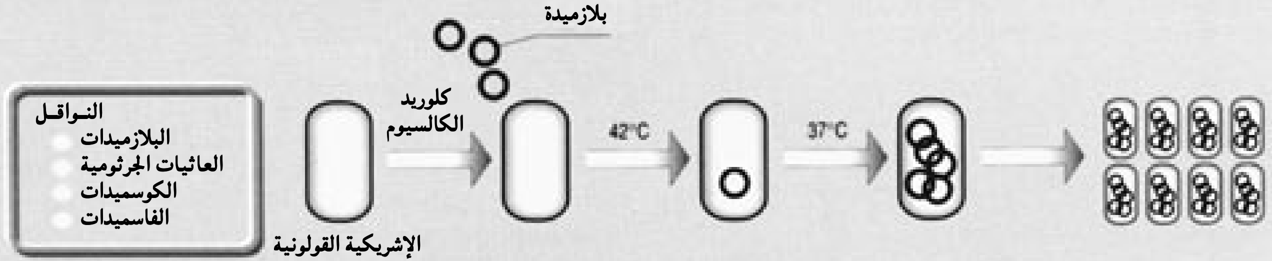
أصبحت الطريقة ممكنة عندما تم اكتشاف كائنات حية تعيش قرب ينابيع الماء الحارة وتعمل إنزيماتها ـ بما فيها بوليميراز الدنا ـ في درجات حرارة عالية. وتعتمد طريقة PCR على استخدام هذا البوليميراز ووجود أربعة أنواع من النوكليوتيدات منزوعة الأكسجين ومشارع تخاصر (أو تجانح) قطعةً الدنا المطلوب تضخيمها بعد تمسيخ الأخيرة لتعطي دنا أحادي الطاق: (1) تمسيخ الدنا عند درجة الحرارة 90 مئوية؛ (2) تلتئم المشارع مع المتوالية المطلوب تضخيمها في الدرجة المئوية 50؛ (3) يتم تطويل المشارع عند درجة الحرارة 70 مئوية؛ (4) تعاد الدورة عدة مرات؛ (5) يتم الحصول على الدنا المضخم من مزيج التفاعل. تقول الحسابات النظريّة لهذه الطريقة إنه يمكننا الحصول على نحو 250 مليون نسخة بعد 30 دورة.

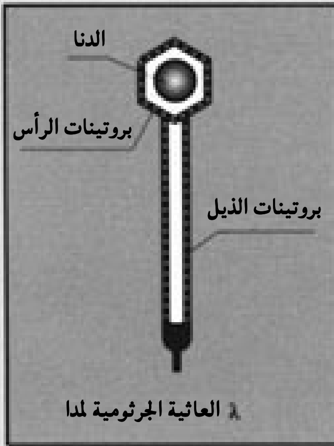
النواقل :

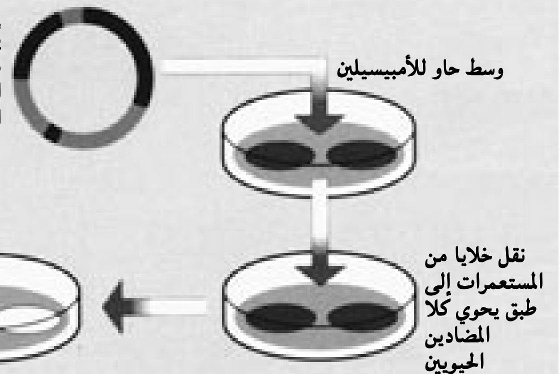
على الناقل أن يكون قادراً على الدخول إلى الخلية والاسقرار فيها والتنسخ ضمنها. والناقل المثالي يكون ذا وزن جزيئي منخفض ويدخل الخلايا











شكل 2-26

المضيفة بسهولة ويمنحها مباشرة خصائص النمط الظاهري المنتقى فضلاً عن احتوائه على مواضع اقتطاع مفردة للعديد من نوكليازات الاقتطاع الداخلية.

البلازميدات:

هي جزيئات من الدنا صغيرة حلقية توجد بشكل طبيعي في الجراثيم؛ حيث تتنسخ هناك بشكل مستقل عن الدنا الكروموسومي. وتدخل هذه النواقل إلى الخلايا الجرثومية بشكل أسهلَ عند معالجة هذه الأخيرة أولاً بمركب كلوريد الكالسيوم ($CaCl_2$) في درجة حرارة منخفضة أو عند تعريضها لحقل قصيرة في درجة الحرارة 40 مئوية. تتكاثر الخلايا المستحيلة (أي الحاوية للدنا الغريب) في المزرعة لتشكل نسيلة (Clone) من الخلايا البنات. وبالطبع فلن تأخذ كل الخلايا الجرثوميّة في المزرعة البلازميدةَ التي تحتوي على الجين موضع الاهتمام، مما يستوجب تمييز هذه الخلايا عن بعضها وفصلها من تلك التي أخذت الجين. وقد تم تصميم بلازميدات (مثل البلازميدة pBR322) تسمح بإجراء هذا الفصل.

البلازميدة pBR322: هي جزيء حلقي اصطناعي من الدنا (DNA) طوله 4363 زوج أساس، ويحتوي على متواليات تؤلف جينات تمنح الخلية الجرثومية خاصية مقاومة الأمبيسيلين والتتراسيكلين (الجين Ap^R والجين Tc^R على الترتيب). كما تحتوي هذه البلازميدة على عدة مواضع للشطر بوساطة نوكليازات الاقتطاع الداخلية. وعندما يتم الشطر يمكن حساب طول كل من الشدف الناتجة.

النواقل الأخـرى:

العاثيات الجرثومية (Bacteriophages) هي ڤيروسات تعدي الجراثيم. ترتبط العاثية بالغشاء الجرثومي وتحقن حمضها النووي ضمن الخلية حيث يتنسخ هناك. وبذلك يمكن «ملء» العاثية بجزيء الدنا (DNA) المأشوب الذي يراد للخلية أن تعدى به.

27 ـ الباهاء (pH) والدوارئ (Buffers) (1)

تفارق الماء (Dissociation of H_2O):

يتم تفارق الماء من خلال كسر رابطة الهيدروكسيل (-OH):



$$H_2O \rightleftharpoons H^+ + OH^- \quad (1)$$

وعند درجة الحرارة 25° مئوية يكون:

$$[H^+][OH^-] = 10^{-14} mol/l^2 \quad (2)$$

بحيث $[H^+]$ و $[OH^-]$ هما تركيز الأيونين معبراً عنه بالمول في اللتر (مول/ل). والكتلة الجزيئية النسبية للماء هي 18؛ أي أنَّ مولاً واحداً من الماء يزن 18 جراماً. أما لتر الماء فيزن 1000جرام؛ وهذا يعني أن التركيز المولي للماء يساوي 1000 مقسومة على 18، ويساوي تقريباً 56 مول/ل. وفي الماء النقي يكون: $[H^+] = [OH^-] = 10^{-7}$ مول/ل.

الباهاء (pH):

وهي التعبير الأكثر مناسبة للتدليل على تركيز أيونات الهيدروجين بأرقام صحيحة. وللقيام بذلك نستخدم اللوغارتم السلبي لتركيز أيونات الهيدروجين (يرمز للوغارتم السلبي بالرمز p). إذن:

$$pH = -\log [H^+] \quad (3)$$

وبالتالي فإنه عندما يكون $[H^+] = [OH^-]$ تكون pH = 7؛ أي أن الباهاء (pH) معتدلة. وعندما تكون أقل من 7 تكون المحاليل حمضية أما فوق 7 فالمحاليل قاعدية (قلوية). ولابد هنا من ملاحظة أن التغير في الباهاء (pH) بمقدار 1 يعادل تغيراً في $[H^+]$ بمقدار عشر مرات. وفي الجسم تتغير الباهاء (pH) تبعاً لوظيفة الحيز؛ فهي في الهيولى 7.2 وفي المعدة نحو 1 (حيث يهضم الغذاء) أما في الأمعاء فهي تقترب من 8؛ وتصل نحو 5 في اليحلولات.

الأحماض والأسس (القواعد):

الحمض هو أي جزيء يمكنه إطلاق بروتون واكتساب (شحنة سالبة)؛ أما القاعدة فهي أي جزيء يمكنه تقبل بروتون واكتساب شحنة موجبة. وتدعى الجزيئات المشحونة سلباً **بالأنيونات أو الصواعد** (Anions) أما المشحونة إيجابياً فتدعى **الكاتيونات أو الهوابط** (Cations). و**الأحماض القوية** هي تلك التي تطلق بروتونات بسهولة وتكون متفارقة بنسبة 100٪؛ أما **الأسس القوية** فهي تلك التي تأخذ تلك البروتونات.

وفي المحلول الحمضي، يميل **الحمض الضعيف** (مثل مجموعة الكربوكسيل في الأحماض الأمينية ومجموعة الفسفات في الأحماض النووية) إلى التمسك ببروتوناته (أي أنَّه يبقى غير متأين إلى درجة كبيرة)؛ أما الأساس الضعيف فيأخذ البروتونات (أي يتأين). ومن ناحية أخرى، تتأيّن الأحماض الضعيفة في المحلول القاعدي بينما تتأيّن الأسس (القواعد) الضعيفة فيه جزئياً فقط.

تتأيّن الأحماض النووية بإطلاق البروتونات، وتصبح مشحونة سلبياً؛ أما الأحماض الأمينية فتحتوي على مجموعات قاعدية ($-NH_2$) وحمضية ($-COOH$) ويمكن أن تملك شحنة سالبة أو موجبة أو كليهما.

تأيُّن الأحماض الأمينية:

تمتلك الأحماض الأمينية مجموعات كربوكسيلية ($-COOH$) يمكنها أن تطلق بروتونات ومجموعات أمينية ($-NH_2$) تتقبل البروتونات؛ وبذلك فإنها قد تشكل حمضاً ضعيفاً أو أساساً ضعيفاً بحسب باهاء (pH) المحلول الموجَودة فيه. وبما أنَّ البروتينات قد تحتوي على عدد غير متساو من المجموعات الكربوكسيلية ($-COOH$) والأمينية ($-NH_2$) فإن التغيرات في باهاء (pH) المحلول الذائبة فيه ستؤدي إلى تغيرات في النسبة بين المجموعات المشحونة الحمضية والقاعدية. وهناك درجة باهاء (pH) خاصة بكل حمض أميني تتوازن عندها المجموعات الكربوكسيليّة والأمينية تماماً لتصبح الشحنة الصافية للجزيء تساوي الصفر. نسمي درجة الباهاء (pH) هذه باسم درجة تساوي الكهربية. ومن الناحية الكيميائية فإن كل جزيء يحتوي على مجموعات مشحونة سلبياً وإيجابياً نطلق عليه اسم **الكهرل المذبذب** (Zwitterion).

معادلة هندرسن ـ هاسلبالخ:

معادلة تأيُّن المجموعة $COOH-$ هي:



$$COOH \rightleftharpoons COO^- + H^+ \quad (5)$$

وفي حالة التوازن يكون:

$$K = \frac{[COO^-]\ [H^+]}{[COOH]} \quad (6)$$

بحيث K (تدعى أحياناً Ka) هي ثابتة التوازن للمعادلة (5). وتعرف القيمة pK بأنها درجة الباهاء (pH) التي يكون عندها 50٪ من مجموعات الكربوكسيل (أو الأمين) متأيّناً. والأمر الواضح هنا هو أن K ستعتمد على عدد هذه المجموعات التي يملكها الحمض الأميني.

وبالطريقة ذاتها، تنزع بروتونات المجموعة $-NH_3^+$ لتعطي:

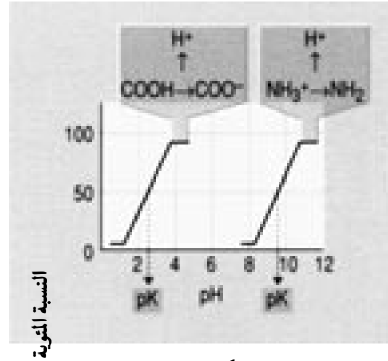


$$NH_3^+ \rightleftharpoons NH_2 + H^+ \quad (7)$$

يمثل الشكل 27-1 منحني المعايرة للمجموعتين $COOH-$ وNH_2- موضحاً أن نزع بروتوناتها يتم ضمن مجال محدد من الباهاء (pH) وأن درجة

الباهاء (pH) التي يكون عندها نصف المجموعات منزوع البروتون هي القيمة pK. لاحظ أنه عند قيم الباهاء (pH) الأقل من قيمة pK يغلب الشكل البروتوني أما الشكل منزوع البروتون فيغلب عندَ القيم الأعلى من قيمة pK. وهذا يعني أن للأحماض القوية قيمة pK أكبر من الضعيفة، بمعنى أنها تخسر بروتوناتها بسهولة.

وباستخدام المعادلة (6)، يمكن اشتقاق معادلة أخرى تسمح لنا بتوقع حالة التأيّن لحمض أميني محدد إذا عرفنا قيم كل من K وpH المحلول:



شكل 1-27

1 ـ أعد ترتيب المعادلة وخذ لوغارتم الطرفين:

$$\log K = [H^+] + \log \frac{[COO-]}{[COOH]} \quad (8)$$

2 ـ حول إلى اللوغارتم السلبي وأعد ترتيب المعادلة:

$$-\log [H+] = -\log [K] + \log \frac{[COO-]}{[COOH]} \quad (9)$$

3 ـ استبدل اللوغارتم السلبي بالرمز p فتحصل على معادلة هندرسن ـ هاسلبالخ:

$$PH = PK + \log \frac{[COO-]}{[COOH]} \quad (10)$$

ومن الأمثلة على فائدة هذه المعادلة (10) هي أنها تسمح لنا بتوقع درجة تأين المجموعة الكربوكسيلية للأدوية لمعرفة مدى امتصاصها من قبل الأغشية البيولوجية التي تتصف بكونها أليفة للشحوم، وتسمح فقط للأشكال غير المتأيّنة من الدواء بالمرور عبرها بسهولة. ونذكر مثالاً هنا هو الأسبيرين الذي يعد حمضاً ضعيفاً (pK = 3.5) وندعوك لاستخدام المعادلة (10) لحساب درجة تأيُّنه، أي النسبة بين المجموعات المتأيّنة وغير المتأيّنة في المعدة (pH = 1.5) والأمعاء الدقيقة (pH = 8). ومن النتيجة التي ستحصل عليها يمكنك توقع الموقع المفترض أن يتم فيه الامتصاص الأعظمي.

الدوارئ (Buffers):

المحاليل الدارئة هي تلك التي تقاوم التغير في الباهاء (pH) حتى عند إضافة البروتونات (H^+) إليها أو نزعها منها. وبذلك فهي تحمي المذابات ضمن الدارئة من تغيرات الباهاء (pH) الحادة التي سوف تثبط ـ على سبيل المثال ـ تفاعلاً كيميائياً. وفي غياب الآلية الدارئة ستتغير باهاء (pH) المحلول بشكل أكبر بكثير عند إضافة الأحماض أو القلويات إليه.

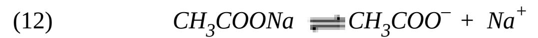
آلية عمل الدارئة:

يعطي حمض الأسيتيك الضعيف (CH_3COOH) (pK = 4.75) الموجود في الخل والخمر الرديء وملحه أسيتات الصوديوم (CH_3COONa) مثالاً على الجملة الدارئة. يؤدي تغيير الباهاء (pH) المحلول بمقدار وحدتين من 5.75 إلى 3.75 إلى تغيير في نسبة الشكل غير المتأين لحمض الأسيتيك من 10٪ إلى 90٪ وتكون أعظم قدرة للحمض الضعيف مع ملحه على درء محلول ما في مجال الباهاء (pH) المساوي للقيمة pK±1.

عندما يوجد CH_3COOH و CH_3COONa معاً في محلول ما فإن تأيُّنهما يكون كما يلي:



$$CH_3COOH \rightleftharpoons CH_3COO^- + H^+ \quad (11)$$



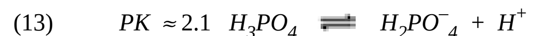
$$CH_3COONa \rightleftharpoons CH_3COO^- + Na^+ \quad (12)$$

وبالرغم من التأيُّن الجزئي فقط للحمض، يكون الملح متأيّناً فعلياً بشكل كامل مما يعني وجود تركيز كبير لأيونات الصوديوم (Na^+) والأسيتات (CH_3COO^-) في المحلول. ووجود كمية كبيرة من الأسيتات القادمة من الملح سيزيد من كبت تأيُّن الحمض. وعندما تضاف كميات خارجية من أيونات الهيدروجين (H^+) إلى المحلول فإنها ستتحد مع أيونات الأسيتات لتعطي كميات إضافية من حمض الأسيتيك غير المتفارق وسيتحقق توازن جديد تكون فيه أيونات الهيدروجين المتحررة قليلةً نسبياً.

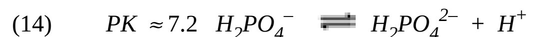
أما عند إضافة أيونات الهيدروكسيل (OH^-) فإنها ستتحد مع الأيونات H^+ لتشكل الماء المعتدل. وبهذا يمكن الاستنتاج أن الحمض الضعيف يشكل في درجات الباهاء (pH) القريبة من قيمة pK الخاصة به جملة دارئة جيدة عندما يمزج مع ملحه.

وتفقد الجملة قدرتها الدارئة بشكل ملحوظ عند قيم باهاء (pH) الأكبر أو الأصغر من قيمة pK بمقدار وحدة واحدة؛ حيث أنه في المحلول شديد القلوية يتأيّن الحمض الضعيف ذاته بشكل كامل مما يعني أنه لا يمكن أن يوجد بالشكل غير المتأيّن؛ أما في المحاليل شديدة الحموضة فهو لا يمكن أن يوجد بالشكل المتأيّن.

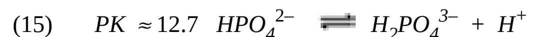
وفي الخلايا يتم درء السوائل الفيزيولوجية بشكل رئيسي من خلال تأيُّن حمض الفسفوريك (H_3PO_4) ليشكل مجموعات الفسفات. ويمكن أن يوجد هذا الحمض بأحد ثلاثة أشكال بحسب درجة باهاء (pH) المحلول:



$$PK \approx 2.1 \quad H_3PO_4 \rightleftharpoons H_2PO^-_4 + H^+ \quad (13)$$



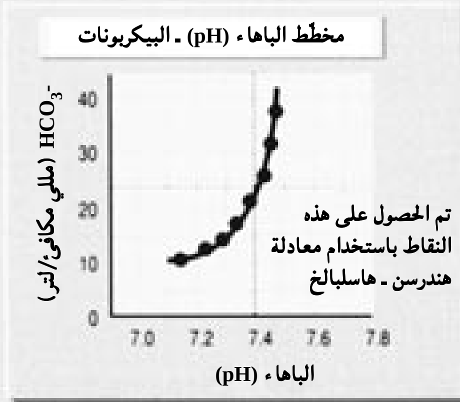
$$PK \approx 7.2 \quad H_2PO_4^- \rightleftharpoons H_2PO_4^{2-} + H^+ \quad (14)$$

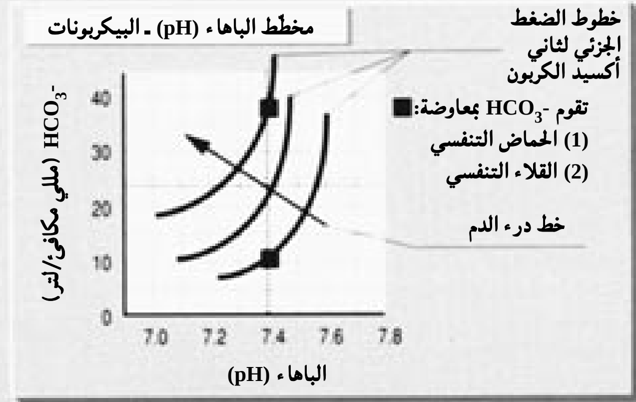


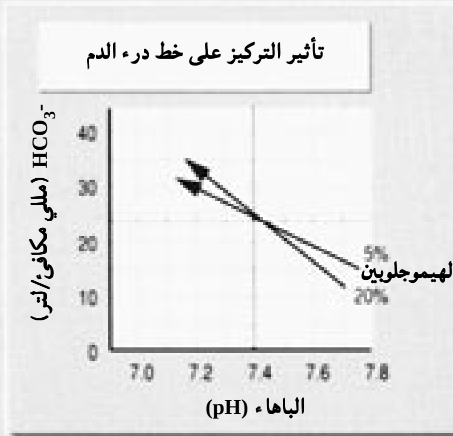
$$PK \approx 12.7 \quad HPO_4^{2-} \rightleftharpoons H_2PO_4^{3-} + H^+ \quad (15)$$

ويمكن لمجموعات الفُسفات أنَّ تعمل كدوارئ في درجة باهاء (pH) الهيولى.

الدوارئ والتوازن الحمضيّ القاعديّ







القيم السوية:
HCO3 = 24 مللي مكافئ/لتر
pH = 7.4

فقد توازن الباهاء (pH)
1 ـ الحماض التنفسي
2 ـ القلاء التنفسي
3 ـ الحماض الاستقلابي
4 ـ القلاء الاستقلابي

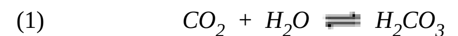
شكل 28-1

الجمل الفيزيولوجية الدارئة :

الحيزان السائلان الرئيسيان في الجسم هما السائل داخل الخلوي (ICF) والسائل خارج الخلوي (ECF). ويضم الأخير كلاً من البلازما والسائل الخلالي (Interstitial fluid). وتحاط كل هذه الأحياز بأغشية نصف نفوذة تختلف خصائصها بحسب وظائفها. كما أنها جميعاً تحتاج لجمل دارئة تختلف طبَيعتها بحسب الأيون الرئيسي الموجود في الحيز.

الجملة الدارئة في البلازما:

تلعب جملة البيكربونات ـ ثاني أكسيد الكربون ($CO_2 : HCO_3$) دوراً بالغ الأهمية في البلازما والسائل الخلالي، فهي تمنع حدوث الاضطرابات الخطيرة في التوازن الحمضي القلوي من خلال عملها الذي يتم كما يلي:



$$CO_2 + H_2O \rightleftharpoons H_2CO_3 \quad (1)$$

حمض الكربونيك (H_2CO_3) حمض ضعيف ويتأيّن كما يلي:



$$H_2CO_2 \rightleftharpoons H^+ + HCO_3^- \quad (2)$$

وهذا التأيّن سريع بشكل يسمح لنا باعتبار التفاعل المهم كما يلي:



$$CO_2 + H_2O \rightleftharpoons HCO_3^- \quad (3)$$

وبتطبيق معادلة هندرسن ـ هاسلبالخ نجد:

$$pH = pKa + \log \frac{[HCO_3^-]}{[CO_2][H_2O]} \quad (4)$$

تبلغ قيمة باهاء pH الدم 7.4 (تتراوح عملياً بين 7.35 و 7.45)؛ أما قيمة pK الخاصة بالأيون HCO_3^- فهي 6.1. إذن، ومن خلال التفصيل السابق، نجد أنَّ جملة البيكربونات هي جملة دارئة تعمل في مجال الباهاء (pH) بين 5 و7 آخذين تركيز الماء $[H_2O]$ كوحدة. ويتم التعبير عن تراكيز الغازات في السوائل مثل البلازما كضغوط جزئية (مثال يتراوح Pco_2 في البلازما بين 4.5 و 6.1 كيلو باسكال). ولتحويل الضغط الجزئي إلى تركيز لا بد من استخدام عامل تحويل. ففي حالة CO_2 يكون عامل التصحيح عند درجة الحرارة 37 مئوية مساوياً للقيمة 0.23 مللي مكافئ/لتر لكل كيلو باسكال. ولنفترض أن $Pco_2 = 5.0$ كيلو باسكال فسنجد بتطبيق المعادلة (4) أن:

$$7.4 = 6.1 + \log \frac{[HCO_3^-]}{[0.23 \times 5.0]} \quad (5)$$

وبالتالي، فإن تركيز أيونات البيكربونات في هذه الظروف يساوي 22.94 مللي مكافئ/لتر.

ولا بد من تذكير القارئ هنا بملاحظة أن البيكربونات ليست جملة دارئة جيدة نظرياً فوق الباهاء (pH) 7.1. ومع ذلك فهي فعالة في درء البلازما عند قيم باهاء (pH) حتى 7.9؛ ويعود ذلك إلى أنَّ الجسم يطرح CO_2 عن طريق التنفس. وبكلمات أخرى: يتخلص الجسم من الحمض الضعيف غير المتفارق وبالتالي فإن التفاعل في المعادلة (3) سيسير باتجاه اليسار مما يُعَزِّزُ القدرة الدارئة لهذه الجملة.

إذا تراكم CO_2 في البلازما والأنسجة الأخرى سيعاني، الجسم من الحماض. لكن هذا الغاز يطرح من خلال الرئتين. ويبين مخطّط علاقة الباهاء (pH) بالبيكربونات كيف أن أيون البيكربونات يتغير مع تغير الباهاء (pH) عند قيمة محددة لـ Pco_2. وعندما يتغير Pco_2 ينزاح المخطط في خط يدعى **خط درئ الدم**. هذا ويسند الدور الدارئ لجملة البيكربونات بكل من البروتينات ومجموعات الفُسفات التي تساعدها في «التخلص» من أيونات الهيدروجين المتشكلة. وكلما زاد انحدار ميل خط الدرء كلما زادت القدرة الدارئة. ويعكس الميل تركيزَ الهيموجلوبين في الدم.

وللهيموجلوبين دور دارئ مهم في الدم يلعبه من خلال نقله لثاني أكسيد الكربون وتأيّنه. وهو يخلِّص الجسم من نحو 60٪ من الأيونات H^+ الناتجة خلال النقل السوي للغاز CO_2. وهذا يعني أن الأمراض التي تؤدي إلى نقص هيموجلوبين الدم ستؤدي إلى نقص القدرة الدارئة للدم.

التوازن الحمضي القاعدي (الأساسي):

يولد الجسم الأحماض خلال الاستقلاب والتنفس. والحامض التنفسي الرئيس هو CO_2، أما الأحماض الاستقلابية المهمة فهي حمض اللاكتيك والحمضَان الكيتونيّان بيتا هيدروكسي بوتيريك والأسيتو أسيتيك. إضافة لذلك، يمكن للأحماض أن تدخل الجسم كأدوية مثل الأسبرين (حمض الأسيتيل ساليسيليك). ويزداد إنتاج الأحماض الكيتونية في حالة الداء السكّري.

عدم التوازن الحمضي القاعدي:

وهناك أربعة أنواع منه:

1 ـ **الحماض التنفسي:** ويحتبس فيه CO_2 إما بسبب نقص التهوية أو بسبب مرض رئوي داخلي يؤثر في تبادل الغازات. فعلى سبيل المثال يمكن أن ينجم نقص التهوية عن تثبيط مركز التنفس بالأدوية؛ أما الداء الرئوي الداخلي فيضم حالات مثل التهاب القصبات المزمن. وفي الحالة الأخيرة يمكن لثَخانة الطبقة المخاطية وانسداد الطرق التنفسية بالمخاط أن تقود إلى تهوية سنخية قليلة واحتباس CO_2 مع قيم منخفضة للضغط الجزئي للأكسجين الشرياني (Po_2).

2 ـ **القلاء التنفسي:** وينجم عن فرط التهوية بحيث يتم إطراح CO_2 بسرعة كبيرة وترتفع باهاء pH الدم. وقد ينجم فرط التهوية عن التسمم بالأحماض كالأسبرين أو عن الحمى أو عن القلق.

3 ـ **الحماض الاستقلابي:** قد ينشأ عن ابتلاع الأحماض أو المواد التي تستقلب إلى أحماض (مثال: التسمم بالميثانول حيث يؤكسد الأخير إلى حمض الفورميك)؛ أو عن فرط إنتاج الأحماض في الجسم كما في حالة الأحماض الكيتونية في الداء السكري؛ أو عن القصور في إطراح الأحماض غير الطيّارة في بعض الأمراض الكلوية بما فيها القُصور (الفَشل) الكلوي الحاد أو المزمن؛ أو عن خسارة المدخر القلوي (البيكربونات) كما في حالات الإسهالات الشديدة مثلاً؛ أو عن ضياع المحتويات القلوية المعدية المعوية العلوية بعد الجراحة (في تشكيل النواسير مثلاً).

4 ـ **القلاء الاستقلابي:** ويمكن أن يحدث بعد ابتلاع القلويات مثل بيكربونات الصوديوم أو بعد تناول بعض المُدرات (أدوية تزيد من جريان البول).

تتم معاوضة الحماض الاستقلابي بفرط التهوية لطرح CO_2 وبزيادة إطراح الكلية لأيونات الهيدروجين وإعادة توليدها للبيكربونات. أما القلاء الاستقلابي فتتم معاوضته بنقص التهوية وزيادة إطراح البيكربونات عن طريق الكليتين بالرغم من أن نقص التهوية يحدّده نقصان Po_2 الشرياني الذي لامناص من حدوثه.

29 ـ التفاعلات الكيميائيّة (1)

التوازن الكيميائيّ:

يمكن كتابة التفاعل الكيميائي العَكوس كما يلي:



$$A + B \rightleftharpoons C + D \qquad (1)$$

حيث A وB هي المتفاعلات؛ C وD هي النواتج. في بداية الأمر تكون تراكيز D و C منخفضة ثم تبدأ بالازدياد فيتباطأ التفاعل حتى يصل إلى حد يغيب معه أي تغير صاف في تركيز أي من المواد الكيميائيّة. وهنا نقول إن التفاعل وصل إلى **التوازن الكيميائي** ضمن الشروط التي يحدث فيها والتي تتضمن الحرارة والضغط، وتكون في هذه الحالة النسبة بين المتفاعلات والنواتج ثابتة وتُسمّى **ثابتة التوازن** (K_{eq}):

$$K_{eq} = \left(\frac{[C]\,[D]}{[A]\,[B]}\right)_{eq} \qquad (2)$$

حيث [A] و [B] و [C] و [D] هي التراكيز الموليّة للمتفاعلات (A وB) والنواتج (C وD) على الترتيب.

وبالرغم من أن ثابتة التوازن (K_{eq}) في تفيدنا في تحديد جملة التفَاعل في ظل ظروف محددة، إلا أنها لا تخبرنا فيما إذا كان التفاعل سيحدث أم لا. ولهذا فنحن بحاجة للتعرف على **مستوى الطاقة** عند بداية التفاعل ومستواها في الجملة عند نهايته.

الطاقة الحرّة (Free energy):

الطاقة الحرة هي الطاقة المتوفرة للتفاعل، والطاقتَان الحُرَّتان النسبيَّتان عند بداية التفاعل ونهايته تحدِّدان لنا فيما إذا كان التفاعل سيحدث أم لا. وبمعنى آخر، إنَّ المهم هو قياس **التغير في الطاقة الحرة** (**ΔG**). وتُعَرَّف الأخيرة على أنها:

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S \qquad (3)$$

بحيث Δ تعني التغير؛ *G* هي الطاقة الحرة؛ *H* هي الطاقة الحراريّة (تُدعى أيضاً السَّخانة أو المُحتوى الحراري أو الإنتالبيّة)؛ T هي درجة الحرارة المطلقة؛ *S* هي اعتلاج (Entropy) الجملة (راجع أدناه). ويمكن للتفاعل الكيميائي أن يحدث فقط عندما تكون قيمة التغير في الطاقة الحرة سالباً.

المعادلة (3) مُشتَقّةٌ من قوانين الديناميكا الحراريّة (Thermidynamics) التي وُضِعت أصلاً للتنبّؤ باتجاهات التفاعلات الكيميائيّة. وهناك العديد من هذه القوانين لكن سنذكر بعضها فقط فيما يلي.

قوانين الديناميكا الحراريّة:

يقول **قانون الديناميكا الحراريّة الأول** إن الطاقة مَصونَة في الجملة الكيميائيّة؛ بمعنى أنَّ **الطاقة الإجماليّة** لجملة ما مع محيطها تكون ثابتة. إذن القانون الأول يُعنَى بمَصونيّة الطاقة؛ حيث يمكنها التحول من شكل إلى آخر (مثل تحول طاقة الروابط الكيميائيّة إلى طاقة حراريّة والعكس بالعكس) لكن الطاقة الإجماليّة ضمن الجسم تبقى مُصانة. والمعادلة المُصاغَة من هذا القانون هي:

$$\Delta E = E_2 - E_1 \qquad (4)$$

حيث ΔE هو التغير في الطاقة؛ E_2 و E_1 هما طاقتا الجملة عند نهاية التفاعل وبدايته على الترتيب.

والمعادلة التالية تربط بين ΔE و ΔG كما يلي:

$$\Delta G \approx \Delta E - T\Delta S \qquad (5)$$

ولا يمكن للقانون الأول أن يخبرنا إذا كان التفاعل سيجري بشكل تلقائي (أو عفوي). ولذلك لابد من الاتكال على **قانون آخر هو قانون الديناميكا الحراريّة الثاني** الذي يقول بأن التفاعل يمكن أن يتم بشكل تلقائي فقط عندما يكون هناك زيادة صافية في مجموع اعتلاجات الجملة ومحيطها.

الاعتلاج، بشكل مُبَسَّط، هو درجة **الاضطراب** أو العشوائيّة في جملة ما. وأحد الأمثلة على زيادة الاعتلاج هو انتشار (Diffusion) المُذاب كما في حالة كتلة السكر في الشاي. ولا بد من وجود حالة اعتلاجيّة سلبيّة لبقاء السكر في الشاي الساخن بشكل كتلة. وبشكل مشابه يمكن اعتبار الاعتلاجيّة السلبيّة مقياس يحدد «تماسك» الجزيئات الكيميائيّة معاً في مظهرها المميز. ولابد من ملاحظة أن ΔG لا تعطينا أية معلومة تتعلق **بمعدل أو سرعة التفاعل،** وإنما تُعلمنا فقط إن كان سيتم بشكل تلقائي.

أنواع التفاعلات:

تُطْلَق الحرارة في التفاعلات المُطلِقة للحرارة (Exothermic) مما يعني أن ΔH سالبة. أما في **التفاعلات الماصّة للحرارة** (Endothermic) فتكون قيمة ΔH موجبة لأن الجملة تمتص الحرارة من مُحيطها. وبحسب القانون الأول لا يمكن للطاقة أن تضيع من الجملة خلال التفاعل الكيميائي؛ وفي التفاعل **المُطلِق للطاقة** (Exergonic) تُحفَظ الطاقة الضائعة خلال التفاعل على شكل حرارة.

التغيرات المعياريّة في الطاقة الحرة:

تتأثر تغيرات الطاقة الحرة خلال التفاعل بكل من الضغط والحرارة والتراكيز البدئيّة للمتفاعلات والنواتج؛ وتُضاف درجة الباهاء (pH) إلى هذه المؤثرات في التفاعلات الحيوية. وللحصول على التغيرات المعياريّة (أو القياسيّة) في الطاقة الحرة تم استخدام الظروف المعياريّة: الحرارة (25 مئويّة أو 298 كلفين)؛ الضغط (1 ضغط جوّي أو 1.1325×10^5 باسكال)؛ تراكيز بدئية للمتفاعلات والنواتج (1 مول/لتر)؛ الباهاء (pH = 7)؛ التركيز المولي للماء كوحدة (1 مول/لتر). ويُرمَز للتغير في الطاقة الحرة (ΔG) في هذه الظروف بالرمز $\Delta G^{0'}$ التي تساهم في حساب ΔG من خلال المعادلة التالية:

$$\Delta G = \Delta G^{0'} + \log_e \frac{[C]\,[D]}{[A]\,[B]} \qquad (6)$$

حيث ΔG هي التغير في الطاقة الحرة لتفاعل ما؛ R هي ثابتة الغازات؛ T هي درجة الحرارة المطلقة؛ $\log_e$ هو اللوغارتم الطبيعي.

ومن المعادلتَيْن (2) و (6) يمكن كتابة المعادلة التالية:

$$\Delta G^{0'} = {}'2.303\ RT\log_{10} K_{eq} \qquad (7)$$

ملاحظة: تُدعى **ثابتة الغاز (R)** أيضاً باسم ثابتة الغاز الموليّة العامة وقيمتها 8.134جول/مول/كلفين (K)**.** وهذا يعني أن لكل الغازات الطاقة الحركيّة ذاتها لعدد ثابت من جزيئات الغاز وعند درجة حرارة محددة. وتُقاس **درجة الحرارة المُطلَقة** بالكلفينات (K). ومن الناحية النظريّة نجد أن أقل درجة حرارة ممكنة هي –273 كلفين.

إذا كانت ثابتة التوازن (K_{eq}) أقل من 1 تكون قيمة $\Delta G^{0'}$ موجبة؛ وهذا يعني أنَّ التفاعل لن يحدث ما لم يتم تزويده بالطاقة، يُقال عن أنَّه تفاعل **ماص للطاقة**. أما إذا كانت ثابتة التوازن (K_{eq}) أكبر من 1 فالتفاعل سيحدث تلقائياً لأن قيمة $\Delta G^{0'}$ تكون سالبة؛ ويُقال عنه **مُطلِق للطاقة** (راجع أعلاه).

30 ـ التفاعلات الكيميائية (2)

تفاعلات الأكسدة والاختزال:

تعتبر تفاعلات الأكسدة والاختزال (الخزلدة "Redox") مهمة في الكيمياء الحيويّة؛ ويمكن فهم سلسلة نقل الإلكترونات المتقدريّة على سبيل المثال جيداً إذا تعرّفنا أولاً على مبادئ تفاعلات الخزلدة. ويُسمّى المركب الذي يُعطي بروتوناً لمادة أخرى خلال التفاعل الكيميائي باسم المركب **المُختزل** أما ذاك الذي يستقبلهُ فيسمى **المُؤكسِد**.

إذا كتبنا معادلة الخزلدة التالية:



$$2A^- + 2H^+ \longrightarrow 2A + H_2 \quad (1)$$

التي يمكن كتابتها أيضاً في معادلتَين نصفيَّتَين كما يلي:



$$2A^- \longrightarrow 2A + 2e^- \quad (2)$$



$$2H^+ + 2e^- \longrightarrow H_2 \quad (3)$$

لقد تأكسد المركب A، أما أيونات الهيدروجين (H^+) فقد اختُزِلَت إلى الغاز H_2.

إنَّ جريانَ الإلكترونات هو جزء من التغير الكهروكيميائي وهو يترافق مع القوّة المُحرِّكة الكهربيّة ("Electromotive force "emf) التي تسوق التفاعل. ويمكن قياس هذه القوة والتعبير عنها بما يسمّى **جهد الخزلدة "E"** (Redox potential) وهو يدلُّنا على أرجحيّة حدوث تفاعل الخزلدة. وعند قياسه في تفاعلات تتم ضمن شروط معياريّة (1 ضغط جويّ؛ 298 كلڤين «25 درجة مئويّة»؛ pH = 7) يُرمَز له بالرمز E'_0 وحدتَه هي الڤولط.

مقياس الڤولط

جسر الأجار (Agar)

نصف الخلية المعياري المرجعي
1 مول بروتون متوازن مع غاز الهيدروجين

نصف الخلية العيّنة
1 مول مؤكسد
1 مول مُختزل

شكل 1-30

قياس E'_0:

وهو يقيس جريان الالكترونات بين نصفَي خلية يُمثِّل أحدُهما العَيِّنة ويحتوي على محلول (تركيزه 1 مول/لتر) من المؤكسد المُراد اختباره، ويرتبط بجسرٍ إلى النصف الآخر المَرجعي (المعياري) الذي يحتوي على محلول من أيونات الهيدروجين تركيزه 1 مول/لتر متوازن معَ غاز الهيدروجين بضغط يعادل ضغطاً جويّاً واحداً. وفي هذه الشروط تعتبر ڤولطيّة المحلول المَرجعي مساوية للقيمة صفر. وسوف تجري الإلكترونات من المُختَزِل إلى المؤكسِد عبر مسار كهربيّة (Electrodes) مغموسة في المحلول، مما يمكننا من قياس القوّة المُحرِّكة الكهربيّة (emf) بوساطة مقياس الڤولط (Voltmeter).

> ***ملاحظة:*** بالرغم من اعتبار جهد (كُمون) المسرى الكهربي الهيدروجيني المعياري مساوياً للصفر، فإن هذا ينطبق على درجة الباهاء (pH) المساوية للصفر أيضاً؛ أما حينما تكون pH = 7.0 فإن قيمة E'_0 تساوي $^-0.42$ ڤولط.

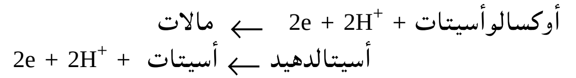
تمتلك المادة A في المعادلة (1) ألفة تجاه الإلكترونات أقل من تلك التي يملكها غاز الهيدروجين، ويكون E'_0 سالباً. أما E'_0 الموجب فيعني أن للمادة ألفة تجاه الإلكترونات أكبر من تلك التي يملكها الهيدروجين. ويملك العامل المؤكسد القوي (مثل الأكسجين) جهد خزلدة إيجابي أما العامل المختزِل القوي (مثل ثنائي نوكليوتيد النيكوتين والأدينين المُختَزَل "NADH") فيمتلك جهد خزلدة سلبي.

كلما زادت إيجابيَّة E'_0 كان المؤكسد أقوى، أي كانت الألفة تجاه الإلكترونات أكبر؛ وبكلمات أخرى ازدادت قابليته للاختزال. ومن ناحية أخرى، كلما زادت سلبية E'_0 زادت سهولة إطلاق المُختَزِل للإلكترونات.

ويمكن حساب إمكانيّة حدوث تفاعل الخزلدة الكلي ببساطة من خلال طرح جهود الخزلدة لنصفَي التفاعل. ولنأخذ التمرين التالي على سبيل المثال:

> لنفترض أنَّه تمت إذابة جزيء جرامي واحد (1 مول) من كل مما يلي في لتر واحد من الماء: الأوكسالوأسيتات والأسيتات والمالات والأسيتالدهيد. هل يمكنك تَوقع أي من هذه المواد ستتأكسَد وأيّها سيختَزَل؟ وأيها سيكون مؤكسداً وأيّها سيكون مُختَزلاً؟
>
> أوكسالوأسيتات + $2H^+$ + 2e ⟵ مالات ـ بحيث يكون E'_0 = 0.10 ڤولط (أ)
>
> أسيتات + $2H^+$ + 2e ⟵ أسيتالدهيد ـ بحيث يكون E'_0 = 0.60 ڤولط (ب)

للمعادلة (أ) جهد خزلدة أكثر إيجابيّة مما يعني أنَّه سيسير بسهولة أكبر نحو الاختزال؛ أيْ كما هو مكتوب. وبالتالي فإن المعادلة (ب) ستسير بالاتجاه المعاكس كأكسدة. فإذا جمعنا المعادلتين:




أوكسالوأسيتات + $2e + 2H^+$ ← مالات

أسيتالدهيد ← أسيتات + $2e + 2H^+$

أوكسالوأسيتات + أسيتالدهيد ← مالات + أسيتات

إذن، كَسب الأوكسالوأسيتات إلكترونات وتم اختزاله إلى المالات بينما فقد الأسيتالدهيد إلكترونات وتأكسد إلى الأسيتات. وهذا يعني أن الأسيتالدهيد هو العامل المُرجع بينما الأوكسالوأسيتات هو العامل المُؤكسد.

أيضاً:

$E'_0 = (-0.10) - (-0.60) = -0.10 + 0.60 = +0.5$ ڤولط

الطاقة الحرة للأكسدة:

تُحسَب الطاقة الحرة للأكسدة ($\Delta G^{0'}$) بالمعادلة التاليّة:

$$\Delta G^{0'} = n\text{F}\Delta E'_0 \quad (4)$$

بحيث n هي عدد الإلكترونات المنقولة مقابل كل مول وF هي ثابتة فاراداي (96500 جول/ڤولط مكافئ). لاحظ أن $\Delta E'_0$ يجب أنَّ تكون موجبة حتى تكون $\Delta G^{0'}$ سالبة.

معادلة نيرست:

ويمكن استخدامها لحساب جهد الخزلدة تحت الظروف غير المعياريّة التي توجد فيها المتفاعلات بالتراكيز غير القياسيّة:

$$E = E_0 + \text{RT} / n\text{F} \ \log_e \frac{[\text{oxidized form}]}{[\text{reduced form}]} \quad (5)$$

وإذا استبدلنا باللوغارتم العشري:

$$E = E_0 + 2.303\text{RT} / n\text{F} \ \log_{10} \frac{[\text{oxidized form}]}{[\text{reduced form}]} \quad (6)$$

وبالتالي يمكن كتابة معادلة نيرست كما يلي:

$$E = E_0 + 0.059 / n \ \log_{10} \frac{[\text{oxidized form}]}{[\text{reduced form}]} \quad (7)$$

[الشكل المؤكسَد = oxidized form؛ الشكل المختزل = reduced form]

التفاعلات المُقتَرَنة:

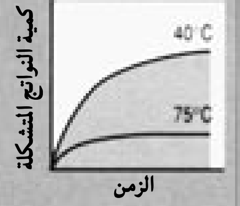
كثيراً ما تتطلب التفاعلات المُقتَرنة طاقة، وهي لا تستطيع التقدُّم من دونها. والمثال هو تخليق الجزيئات الكبرويّة كالأحماض النوويّة والبروتينات من النوكليوتيدات والأحماض الأمينيّة على الترتيب. هذا النمط من الإحْصاف (Elaboration) (تصنيع معقدات من عناصر بسيطة) يتطلب عملاً يتطلب بدوره طاقة تقدمها التفاعلات المُطلقَة للطاقة. أي: تقوم التفاعلات **المُطلِقَة للطاقة** بالعمل الذي يَسوق التفاعلاتً **الماصّة للطاقة**.

تمتلك الخليةُ إنزيمات تُحَفِّزُ التفاعلات المُطلقَة للطاقة؛ وتُستَخدَم بعض هذه الطاقة المتحررة لقَرن تفاعل كهذا بتفاعل آخر ماص للطاقة يولِّد ما يُدعى **المركبات عالية الطاقة** أو **المركبات الغنيّة بالطَاقة** (Energy-rich compounds) مثل ثلاثي فسفات الأدينوزين (ATP).

31 ـ الإنزيمات (1)

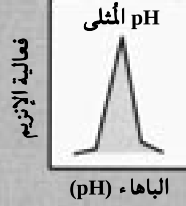
الإنــزيــمــات

تأثير الحرارة





1 يزداد المعدل بزيادة الحرارة
2 ينقصُ المعدل بسبب تمسّخ الإنزيم بالحرارة



خصائص الإنزيمات (الحفّازات البيولوجية)

- تُنقصُ مستوى طاقة التّنشيط المطلوبة للتفاعل ↓
- نوعيةٌ تجاه الركيزة
- نوعيةٌ تجاه تفاعل الركيزة
- تزيدُ معدلَ الوصول إلى توازن التفاعل ↑
- لا تُغيِّر وضعية التوازن
- لا تُغيِّر اتجاه التفاعل
- لا تتغيّر عند نهاية التفاعل

تصنيف الإنزيمات

الصنف 1: إنزيمات الأكسدة والاختزال
إنزيمات الكاتالاز
نازعات الهيدروجين
إنزيمات الهيدروجيناز
إنزيمات الهيدروكسيلاز
إنزيمات الأكسيداز
إنزيمات الأكسجيناز
إنزيمات البيروكسيداز
المُختزلات

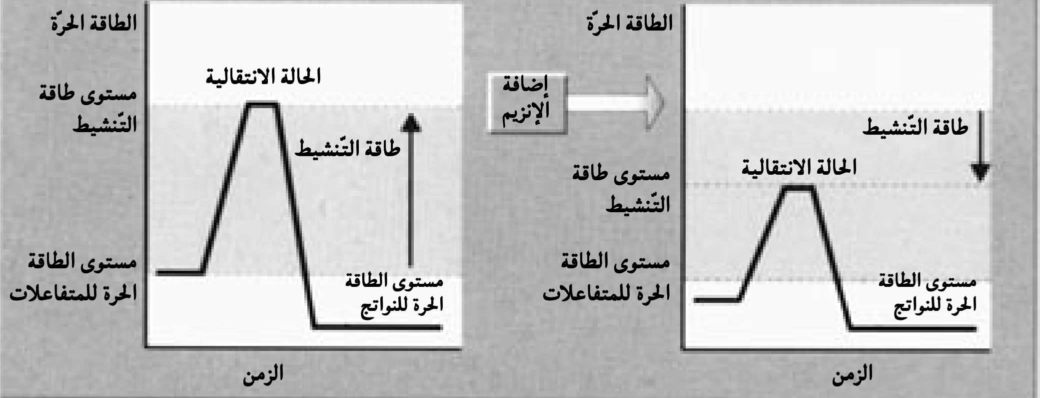
الصنف 2: إنزيمات النقل (الناقلات)
ناقلة الأسيل
ناقلة الجلوكوزيل
الكينازات
ناقلة الميثيل
الفسفوموتازات
ناقلة الفسفوريل
ناقلة الألدول
الترانسموتازات

الصنف 3: إنزيمات الهيدرولاز
الأميدازات
نازعات الأمين
إنزيمات الإستيراز
إنزيمات الجليكوزيداز
إنزيمات الفسفاتاز
إنزيمات الفسفوليباز
إنزيمات الريبونوكلياز
إنزيمات الثيولاز

الصنف 4: إنزيمات الفكّ (الليّازات)
الألدولازات
نازعات الكربوكسيل
نازعات الماء
إنزيمات الهَيدراتاز
اللّيّازات
إنزيمات السينثاز

الصنف 5: إنزيمات المُصاوِغَة
إنزيمات الإيبيميراز
المُصاوغات
بعض إنزيمات الموتاز
إنزيمات الراسيماز

الصنف 6: إنزيمات الربط (الليجازات)
إنزيمات الكاربوكسيلاز
المُخلِّقات (إنزيمات السنتاز)



شكل 31-1

الإنزيمات هي البروتينات التي تُحَفِّز التفاعلات الكيميائيّة. ويمكنها العمل ضمن الخلية الحيّة أو ضمن أنبوب الاختبار إذا وُضِعت في الظروف المناسبة. كما أنها قد تُضاف إلى مساحيق الغسيل لتقوم بهضم بقع الأغذية على الأقمشة. وتقوم الإنزيمات عادة بزيادة سرعة وصول التفاعل إلى التوازن رغم إنها لا تغيّر مُطلقاً في الخصائص الثرموديناميكيّة للتفاعل مثل ثابتة التوازن.

حالات التنشيط :

تشبه الإنزيمات المُحَفِّزات الأخرى في أنها لا تتغيَّر هي بحد ذاتها بعد انتهاء التفاعل بالرغم من التغير البنيوي الذي قد يطرأ عليها خلال التفاعل. وتجعل الإنزيمات من التفاعلات أمراً ممكناً في الجسم بالمعدّلات التي تسمح للخلية بالحياة. وفي الأحوال السويّة نجد أن معظم التفاعلات الضرورية للحياة تسيُر بطيئة في درجة الحرارة 37 مئويّة ودرجة الباهاء (pH) التي تساوي 7. وخلال التفاعل الكيميائي تَعبر المواد الكيميائيّة المشاركة حالة طاقيّة أعلى من الحالة الطاقيّة لأي من المتفاعلات أو النواتج. وتحتاج المتفاعلات لبلوغ **طاقة تنشيط** (Activation energy) معينة لتصل إلى ما

يسمّى **الحالة الانتقاليّة** (Transition state)؛ يعتمد معدل التفاعل على عدد الجزيئات المتفاعلة التي تزيد طاقة التنشيط حتى تصل إلى الحالة الانتقاليّة.

تقوم الإنزيمات ـ مثلها مثل المُحَفِّزات الأخرى ـ بإنقاص كمية طاقة التنشيط المطلوبة من خلال تأمين سبل بديلة للتفاعل تتطلب طاقة تنشيط أقل من تلك المطلوبة في غياب الإنزيمات

خصائص الإنزيمات :

نوعيّة التفاعل والركيزة:

تختلفُ الإنزيمات (المُحفِّزات الحيوية) عن المُحفِّزات اللاعضويّة، كالبلاتين الذي يمكن أن يُحَفِّزَ كل التفاعلات التي تجري في أنبوب الاختبار، تختلف بأنها عالية **النوعيّة**. فهي تتعرَّف على ركيزة واحدة أو على عدد قليل من الركائز ذات الصلة ببعضها كيميائياً. وتُعَرَّف الركائز على أنها المواد التي تعمل عليها الإنزيمات في التفاعلات الكيميائيّة الحيويّة. إضافة لذلك تقوم الإنزيمات بتَحفيز **أنماط** نوعيّة من التفاعلات فقط.

التركيب الكيميائي :

الإنزيمات هي جزيئات كبرويّة (Macromolecules)؛ وكلها تقريباً من طبيعة بروتينية (لقد توضَّح أخيراً أنَّ الرنا (RNA) يمكنه أن يحفِّز تفاعلات خاصة)؛ وتتألف من الأحماض الأمينية التي تُحَدِّد متوالياتُها النوعية كلاً من تَطوي الإنزيم ومظهره ووظيفته.

العوامل المؤثرة في فعاليّة الإنزيم :

الباهاء (pH):

ويمكنها التأثير في فعاليّة الإنزيم بطرق مختلفة:

1 ـ يمكن لدرجات الباهاء (pH) الحدّيّة أن تغيِّر بنية الإنزيم جذريّاً مؤدّية إلى تمسيخه (Denaturing).
2 ـ يمكنها أنَّ تؤثر في درجة تأيّن الركيزة وبالتالي في معدل التفاعل.
3 ـ يمكنها التأثير في ارتباط الإنزيم بالركيزة.
4 ـ يمكنها أنَّ تُغيِّرَ تفاعليّة (Reactivity) الإنزيم خلال عملية التّحفيز.

وستُدرَس هنا (3) و (4) فقط.

تنحصر فعاليةُ معظم الإنزيمات ضمن مجال من درجات الباهاء (pH)، وتكون الفعاليّة في قمتها عند درجة باهاء (pH) تُدعى الدرجة المُثلى (Optimum pH) وتتعلَّقَ قيمة الدرجة المُثلى بالمكان الذّي يعمل فيه الإنزيم ضمن الكائن الحيّ. وعلى سبيل المثال نذكر أنَّ الببسين (أحد إنزيمات الهضم) يعمل في المعدة بوجود حمض الهيدروكلوريك وتكون درجته المُثلى قريبة من 2؛ أما إنزيمات اليُحلولات فتكون درجتها المُثلى نحو 5 (باهاء اليُحلول).

الحـــرارة:

تزداد معدلات كل التفاعلات الكيميائيّة ـ بما فيها المُحَفَّزة إنزيمياً ـ بزيادة الحرارة. لكن عندما نُسَخّن الإنزيمات إلى ما فوق الدرجة 40 مئويّة تبدأ بالتّمَسُّخ مما يؤدي إلى نقص فعاليتها، وبالتالي نقص معدل التفاعل. وبمجرد تمسُّخ الإنزيم تتشكّل نواتج قليلة جداً مهما كان الزمن الذي يستمر فيه التفاعل.

تصنيف الإنزيمات :

أقرَّت هيئة تسمية الإنزيمات في الاتحاد الدولي للكيمياء الحيويّة تصنيف الإنزيمات في ستة أصناف:

1 ـ **إنزيمات الأكسدة والاختزال (Oxidoreductases)**: وهي تحفِّز تفاعلات الأكسدة والاختزال. ومثالها هو نازعة هيدروجين الكحول التي تؤكسِد الكحول إلى أسيتالدهيد.

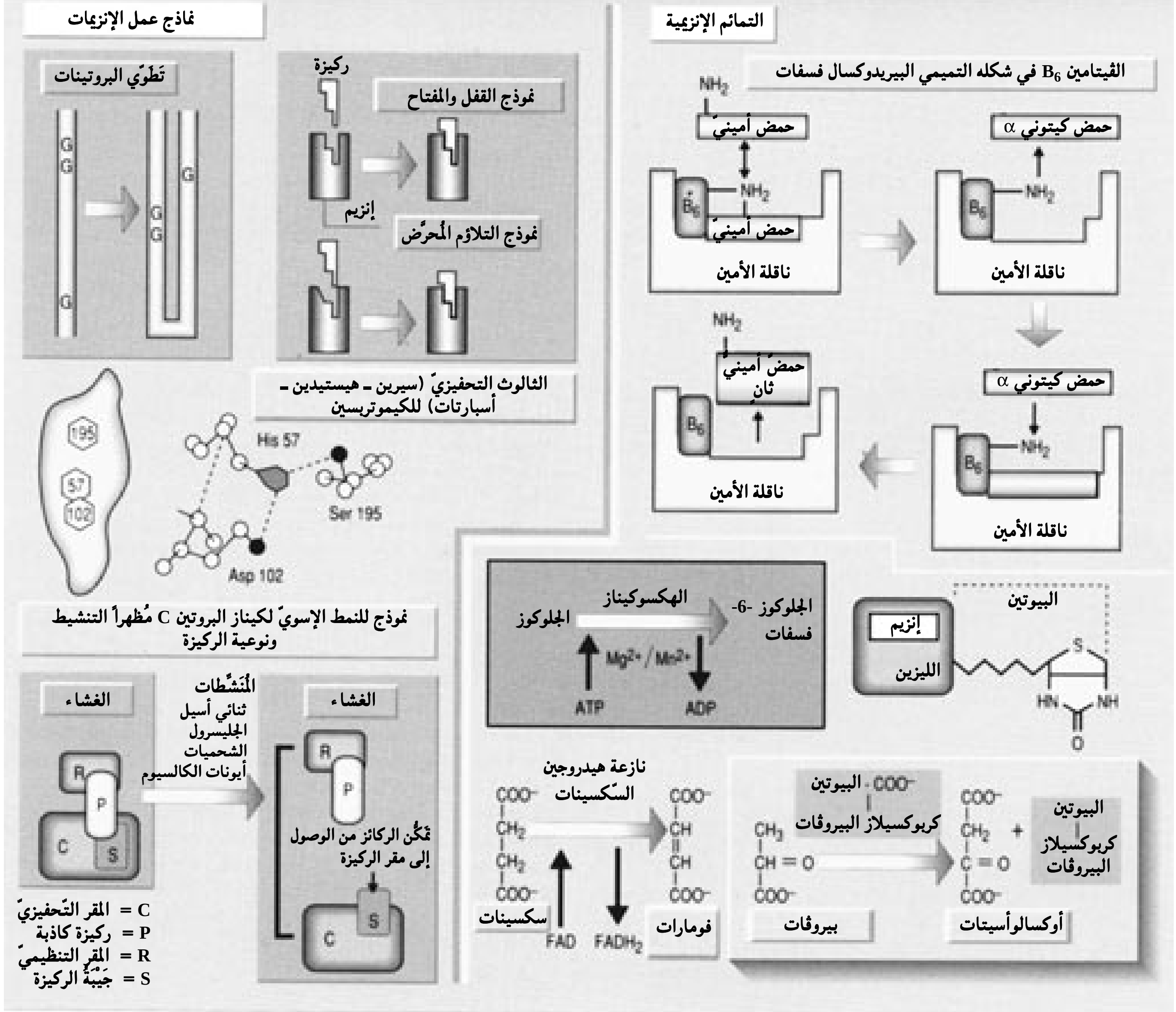
2 ـ **الناقلات (Transferases):** تُحَفِّز تفاعلات نقل المجموعات. وتتضمن المجموعات المَنقولة كلاً من الميثيل والكيتون والمجموعات النتروجينيّة والفسفوريّة. والمثال على الناقلات هو الهكسوكيناز وناقلة الميثيل.

3 ـ **إنزيمات الهيدرولاز (Hydrolases):** تُحَفِّزُ تفاعلات الحَلْمَهة؛ وهي تَشطُر الروابط O-P وC-N وC-O وأمثلتها هي إنزيمات هيدرولاز الببتيد التي تشطُرُ الروابط الببتيديّة.

4 ـ **إنزيمات الفَك (اللّيّازات: Lyases):** تُحَفِّز التفاعلات العَكوسة التي تتم فيها إضافة المجموعات إلى الروابط المُضاعفة أو تشكيل الروابط المُضاعفة بنزع المجموعات. فعلى سبيل المثال يمكنها نزع الأمونيا أو الماء أو ثائي أكسيد الكربون خلال التفاعل. والمثال هنا هو نازعة كربوكسيل البيروڤات التي تنزع كربوكسيل الحمض الكيتوني لتعطي الألدهيد مع إطلاق ثائي أكسيد الكربون.

5 ـ **إنزيمات المُصاوَغَة (Isomerases):** وتُحَفِّز هذه الإنزيمات أنواعاً مختلفة من المُصاوَغَة التي تتضمن إعادة ترتيب (مُراتَبَة) الجزيء للحصول على جزيء آخر يختلف في الخصائص الفيزيائيّة و/أو الكيميائيّة. وهناك أنماط مختلفة من إنزيمات المُصاوَغة: **إنزيماتَ الإيبيميراز والراسيماز** التي تُحفز الانقلاب عند ذرات الكربون غير المتناظرة (مثال: تُحَفِّز راسيمازُ اللاكتات تَحوّل اللاكتات المُياسر (L-) إلى اللاكتاتَ المُيامن (D-))؛ أما إنزيمات الموتاز (Mutases) فتُحَفِّزُ نقل المجموعات ضمن الجزيء (مثال: موتاز الفسفوجليسرات تُنتجُ 3- فسفوجليسرات من 2- فسفوجليسرات.

6 ـ **إنزيمات الربط (الليجازات: Ligases):** وتُدعى أيضاً المُخَلِّقات (إنزيمات السينتاز). وهي تحفز تكاثف جزيئَيْن، ويقترن عادة هذا التفاعل مع شَطر رابطة فسفات عالية الطاقة كتلك الموجودة في ATP. ومثالُها هو كربوكسيلاز البيروڤات الذي يُحَفِّز تفاعل تكاثُف البيروڤات مع البيكربونات لإعطاَء الأوكسالوأسيتات، ويقترن هذا التفاعل مع تَحوّل ATP إلى ADP.



شكل 32-1

آليّة العمل:

تَطَوّي البروتينات:

الإنزيمات بروتينات كروية تتكوّن من واحدة أو أكثر من السلاسل عديدة الببتيد التي تتطوى في بنية ثلاثيّة الأبعاد تُحدِّدُها متوالية الأحماض الأمينيّة. ويتكون المقر الفعّال من مجموعة من الأحماض الأمينيّة التي قد تكون بعيدة عن بعضها في البنية الأوليّة لكن تطوّي السلسلة يجعلها قريبة من بعضها. وتتضمن المواقع الفعّالة على سطح الإنزيمات مقرات ارتباط الركيزة والتنظيم والتّحفيز. وتحدّد طبيعة الأحماض الأمينيّة وترتيبُها في المقر نوعيّتَه الوظيفيّة.

تشكيل معقّد الإنزيم والركيزة:

تُمسَك الركيزة عند مقر ارتباطها على الإنزيم بوساطة قوى غير تساهميّة (Non-covalent) تتضمن الروابط الهيدروجينيّة والكارهة للماء والقوى الكهربيّة الراكدة وقوى فان در ڤالس. إن ارتباط الركيزة نوعيَ إلى درجة أنَّه غالباً ما يرتبط بواحد فقط من زوج المصاوغات الفُراقيّة (Diastereomeric

(pair وهناك بعض الإنزيمات التي لا تصل نوعيتها إلى هذه الدرجة. وفي هذا السياق نجد أن الجلوكوكيناز ترتبط بالجلوكوز فقط بينما ترتبط الهكسوكيناز بكل من 2-ديوكسي جلوكوز والفركتوز والجلوكوزامين و والجلوكوز والمانُّوز وتحفّز فسفتَة كل منها ولو بدرجات متفاوتة.

يُعتَقَد أنَّ ملامسة الركيزة للمقرّ الفعّال تجعله يغير هيئَتَه ليتلاءم معها، وهذا ما يُدعى نموذج **التلاؤم المُحرَّض** (Induced fit). ومن الممكن أن تمارس آليّة التلاؤم المُحرَّض هذه إجهادات على الركيزة تؤدي إلى تخفيض طاقة التنشيط المطلوبة لحدوث التفاعل.

آليّة التّحفيز:

عادة ما يكون مقر ارتباط الركيزة هو المكان الذي يحدث فيه جزء من التفاعل التّحفيزي أو كلُّه. وإذا أخذنا **الكَيمُوتربْسين، وهو إنزيم هضميّ** يُحَفز حَلْمَهَة بروتينات الغذاء في المعي الدقيق شاطراً الروابط الببتيدية على الجانب الكربوكسيلي من السلاسل الجانبيّة الأروماتية للفينيل ألانين والتيروزين والتربتوفان. ويتم هذا التفاعل على مرحلتَين:

1 ـ ترتبطُ الركيزة بالإنزيم عند مقر فعّال كيميائيّاً يطل عليه ثالوث من الأحماض الأمينيّة هي الأسبارتات 102 والهيستيدين 57 والسيرين 195 والتي تُشَكّل معاً ما يُسمّى **ثالوث التّحفيز** (Catalytic triad). وترتبط الركيزة مع هذا الثالوث بوساطة الروابط الهيدروجينيّة.

2 ـ تُشطَر الرابطة الببتيديّة الجاهزة من الركيزة بوساطة عمل كل من الهيستيدين 57 والسيرين 195 وتُحَلمَه الركيزة الببتيديّة لتعطي حمضاً وأميناً.

المقرّات التنظيميّة على الإنزيمات:

يمكن تنظيم فعّاليّة الإنزيم بوساطة مقرّات موجودة عليه كما هو حال الإنزيمات التي تُحَفِّز فسفتة البروتينات **(كينازات البروتين)**. وإذا أخذنا كيناز البروتين C (PKC)، وهي كيناز سيرين/ ثريونين، نجد أنها تتنشَّط بكل من أيونات الكالسيوم والشحميات الفسفوريّة وثنائي أسيل الجليسرول، وهي تتواسطُ الأحداث الخلويّة التالية لتنشيط الخلية بالهرمونات والمراسيل الثانويّة. ويبدو أن PKC هي أحد عناصر طائفة من الأنماط الإسويّة لكيناز البروتين C.

ولهذا الإنزيم مناطق متمايزة وظيفياً: جَيبَة الركيزة والمقر التنظيمي عند المطراف الأميني ومقر الركيزة الكاذبة ضمن الحقل التنظيمي والمقر التّحفيزي عند المطراف الكربوكسيلي. ويتألف مقر الركيزة الكاذبة من متواليّة من الأحماض الأمينيّة تشبه الركيزة لكنها لا تحتوي على ثمالة السيرين أو الثريونين التيّ يمكن فسفتتها، بل تحوي ثمالة الألانين بدلاً منها. وفي الحالة غير الفعّالة للإنزيم يشْغَل مقر الركيزة الكاذبة جَيبَة الركيزة ضمن الحقل التّحفيزي ويُعَطّله. وعند تفعيل الإنزيم تحدث تغيرات شكليّة وتتفارق الركيزة الكاذبة عن جَيبَة الركيزة لكنها تبقى متآثرة معها سامحة لركائز معيَّنة فقط بالوصول إليها مما يعني أنها تلعب دوراً جزئياً في تحديد نوعيّة الركيزة.

تمائم العوامل (Cofactors):

وهي المواد الكيميائية التي تساعد على حدوث الفعل الإنزيمي أو تكون ضرورية له؛ وهي ترتبط بالإنزيم عند المقر التحفيزي عادة، وقد تساهم في السماح بارتباط الركيزة أو في العملية التحفيزية ذاتها أو كليهما. ويوجد من هذه التمائم مجموعتان رئيسيتان: تمائم الإنزيمات (Coenzymes) والمجموعات الضميمة (Prosthetic groups).

تمائم الإنزيمات:

وهي قد تكون معادن كالكوبالت أو النحاس أو الحديد أو المغنيزيوم أو المنجنيز أو الزنك. وعلى سبيل المثال يحتاج تفاعل الفسفتة الذي تحفزه إنزيمات الكيناز إلى أيونات المغنيزيوم أو المنجنيز لحجب الشحنات السلبيّة القويّة لجزيء ATP خلال التفاعل. ولعل فسفتة الجلوكوز إلى الجلوكوز -6-فسفات هو المثال المناسب هنا. ومن ناحية أخرى قد تكونَ الإنزيمات جزيئات عضويّة مشتقة من الڤيتامينات.

آلية عمل تميم الإنزيم: تعمل بعض التمائم كمُتَقبِّلات للإلكترونات والبروتونات. والمثال هنا هو ثنائي نوكليوتيد الفلاڤين والأدينين (FAD) الذي يُختَزَل إلى NADH2 خلال تفاعلات نزع الهيدروجين، ثم يُؤَكسَد في تفاعل منفصل إلى FAD ليُصبح جاهزاً ثانية للعمل كتميم. وهذا يعني أن ثنائي نوكليوتيد الفلاڤين والأدينين (FAD) ليس تميماً إنزيمياً فحسب بل ركيزة أيضاً؛ وبما أنَّه يتغير خلال التفاعل فهو يُدعى أحياناً **الركيزة الثانية** للإنزيم.

يعمل الڤيتامين B_6 (البيريدوكسين) كمُتَقَبِّل للمجموعة الأمينيّة ألفا يمكنُه نقلُ المجموعة الأمينيّة دلتا للحمض الكيتوني ألفا مُشكِّلاً حمضاً أمينياً جديداً

المجموعات الضميمة:

وهي مجموعات غير بروتينيّة ترتبط تساهميّاً بالإنزيم عند مقرّه الفعّال. وهي تضم أيونات المعادن وجزيئات عضوية مثل البيوتين (الڤيتامين B_4) المَطلوب لإقحام CO_2 في المركبات العضويّة. وهو يقوم بذلك من خلال العمل كحامل لثاني أكسَيد الكربون.

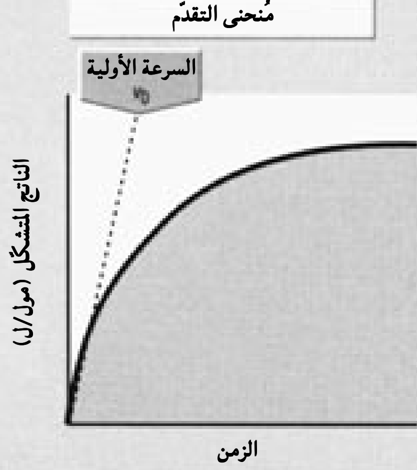
يرتبط البيوتين تساهمياً إلى ثمالة ليزين عند المقر التّحفيزي للإنزيم، ويتقبَّل مجموعةَ -COO (من HCO_3- عادة) التي تنتقل سريعاً إلى الركيزة على شكل زمرة كربوكسيليّة تضاف إليها. ويحتاج البيوتين لجزيء ATP ليرتبط مع CO_2.

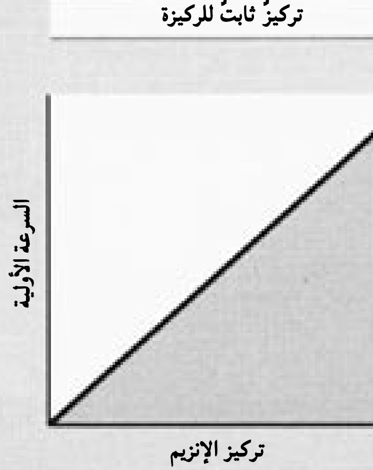
يمكن لمعادن كالزنك (Zn^{2+}) أنَّ تعمل كتميم من خلال ارتباطها بالركيزة أو تعزيز التّحفيز أو كليهما. وتُدعى البروتينات التي ترتبط بها أيونات المعادن تساهميا، **البروتينات المعدنيّة أو الفلزِّيّة** (Metalloproteins).

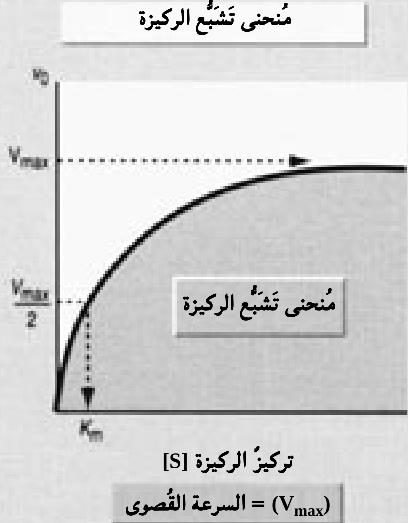
التفاعلات متعددة الركائز:

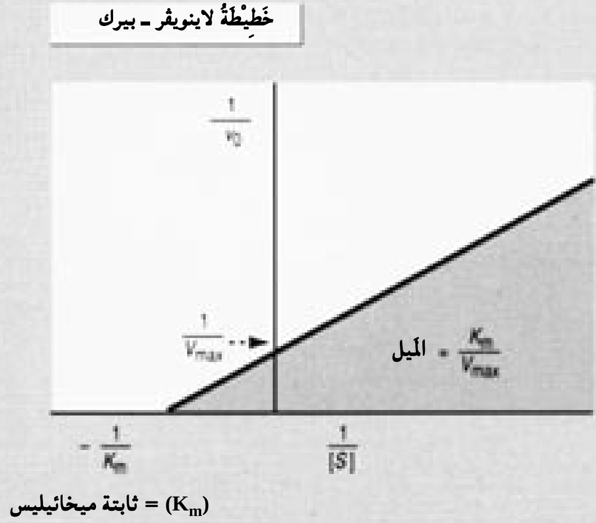
قد تكون التفاعلات الإنزيميّة التي يمكن فيها لإنزيم واحد أن يربُط أكثر من ركيزة واحدة **تتابعية** (Sequential) أو ما يُدعى غالباً باسم «البينج ـ بونج». في النمط الأول (التتابعيّ) يمكن أنَّ يكون ارتباطُ إحدَى الركائز مطلوباً قبل ارتباط الأخرى. والمثال هو ارتباط نازعة هيدروجين الكحول بالكحول الإيثيلي أولاً وقبل ارتباط التميم ثنائي نوكليوتيد النيكوتيناميد والأدينين (NA^{D+}). ويُقال عن تفاعل كهذا إنه **مُرتَّب** (Ordered) في حين يُوصَف التفاعل الذي يمكن فيه للركيزتَين أن ترتبطان بالإنزيم بأي ترتيب بأنَّه **عشوائي** (Random). أما في التفاعل من نمط **«البينج ـ بونج»** فيربط الإنزيم ركيزة ويُحوِّلها إلى ناتج يُطلَق ليعاود الإنزيم الارتباط بركيزة أخرى. والمثال على تفاعل كهذا هو تفاعل نقل الأمين الذي يتحرر فيه حمض كيتوني كناتج ويرتبط حمض كيتوني آخر كركيزة.

الحرائك الإنزيمية









شكل 33-1

الحرائك الإنزيميّة أو علم الحركة الإنزيميّ (Enzyme Kinetics) :

تأثر الركيزة ـ الإنزيم:

عندما يتفاعل الإنزيم والركيزة معاً يزداد معدّل التفاعل في البدء، ثم يَتبطأ مع الوقت عندما يتدرّك الإنزيم أو يصل التفاعل إلى مرحلة التوازن. وإذا رسمنا المنحنى الممثّل لذلك، والذي يُدعى **منحنى التّقدّم** (Progress curve)، يمكننا الحصول على السرعة الأوليّة (v_0) وهناك علاقة مباشرة بين هذه السرعة وتركيز الإنزيم في مزيج التفاعل بحيث يتضاعف معدل التفاعل إذا تضاعف تركيز الإنزيم في مقابل تركيز معيّن ثابت للركيزة.

مُنحنى تَشَبُّع الركيزة (Substrate Saturation Curve):

إذا رسمنا مخططاً للسرعة الأوليّة مقابل تركيز الركيزة المتزايد مع ثبات تركيز الإنزيم نحصل على مُنْحَن ندعو شكلَه القَطع الزائد القائم. ففي البداية يكون معدل التفاعل متناسب مباشرة مع تركيز الركيزة [S]. (يسمّي علماء الرياضيّات هذا بحرائك «الرتبة الأولى» (First-order kinetics)) ولكن ومع زيادة [S] يصل معدل التفاعل أخيراً إلى الحد الأقصى (V_{max}) الذي يعكس حقيقة أن كل مقرّات الارتباط على الإنزيمات قد شُغلَت أو تشبَّعت، وأن زيادة سرعة التفاعل تحدث فقط عندما نضيف المزيد من الإنزيمات. يُدعى هذا المنحنى «منحنى تشبُّع الركيزة». (يسمّي عَلماء الرياضيّات «الحَنية» في المنحنى باسم الحرائك المختلطة أو حرائك الرتبة الأولى ورتبة الصفر). ويَعكس الجزء المُسَطّح من المُنحنى حقيقة أنَّه لا توجد زيادة في معدل التفاعل مهما كانت الزيادة في الركيزة (وهذا ما يُدعى حرائك الرتبة صفر).

الوحدات الإنزيميّة:

تُقاس فعاليّة الإنزيم بوحدات حَدَّدتها هيئة تسمية الإنزيمات التابعة للاتحاد الدولي للكيمياء الحيويّة (SI). والوحدة هي **الكاتال (Katal)** ورمزها هو kat. والكاتال يساوي كمية الإنزيم التي يتحول بوجودها مول واحد من الركيزة في الثانية الواحدة. والأكثر شيوعاً هو التعبير عن الفعاليّة الإنزيميّة بالمللي كاتال والميكرو كاتال لأن الكاتال يعادل فعاليّة نحو 1 كيلو جرام من الإنزيم النقي. وتعبِّر العديد من الكتب عن الفعاليّة الإنزيميّة بعدد ميكرومولات الركيزة التي تتحول في الدقيقة الواحدة إلى نواتج معيَّنة للمعايرة. **والوحدة المعياريّة** للفعاليّة الإنزيميّة (U) هي كمية الإنزيم التي تُحَفِّز تشكيل ميكرومول واحد من الناتج في الدقيقة الواحدة. أما **الفعاليّة النوعيّة** (Specific activity) لمُستحضر إنزيمي فهي عدد الوحدات الإنزيميّة في المللي جرام الواحد من البروتين. وهي تعطي مؤشراً على نقاوة الإنزيم.

صيغةُ منحنى تشبُّع الركيزة:

يسمح لنا منحنى تشبُّع الركيزة باشتقاق ثوابت التوازن التي تميز تفاعل الركيزة مع الإنزيم تحت ظروف شروط محددة من الباهاء (pH) والحرارة؛ حيث أننا نستطيع تحديد الثابتة K_m **(ثابتة ميخائيليس)** التي تمثل تركيز الركيزة عندما تكون سرعة التفاعل مساوية تماما لنصف السرعة القُصوى. والمعادلة التي تصف المنحنى قدمها لنا العالمَان ميخائيليس (Michaelis) ومِنْتِن (Menten) وسُمّيَت باسمهما «معادلة ميخائيليس ـ مِنْتِن»:

$$V_0 = \frac{V_{max}[S]}{K_m + [S]} \qquad (1)$$

وإذا رسمنا قيم V_0 مقابل قيم [S] نحصل على قَطع زائد قائم. ومن السهل التعرف على أنَّه عندما تكون السرعة مساوية لنصف السرعة القصوى تكون $K_m = [S]$.

وللحصول على قيم K_m و V_{max} يمكننا القيام بما يلي:

1 ـ قلب المعادلة (1):

$$\frac{1}{V_0} + \frac{K_m + [S]}{V_{max}[S]} \qquad (2)$$

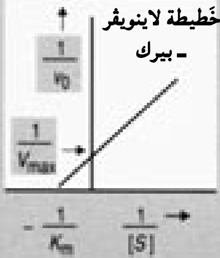
2 ـ وبتبسيط المعادلة أكثر نحصل على خَطيطة لاينويفر ـ بيرك (Lineweaver-Burk plot):

$$\frac{1}{V_0} = \frac{K_m}{V_{max}} \cdot \frac{1}{[S]} + \frac{1}{V_{max}} \qquad (3)$$

وهي عبارة عن معادلة خط مستقيم من الشكل ($y = mx + c$) بحيث تُرسَم $1/vo$ (y) مقابل 1/[S] مع مَدروج أو ممال هو (m) = K_m/V_{max}، والجزء المَحصور (c) (Intercept) على المحور الشاقولي هو $1/V_{max}$. ويمكن استنتاج قيمة $1/K_m$ مباشرة من المخطط عند تقاطع الخط مع محور السينات (الأفقي).

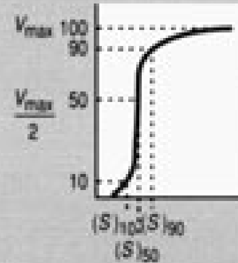
وهناك طرائق أخرى لتحويل معادلة ميخائيليس ـ مِنْتِن إلى معادلة خط مستقيم لم تُذكر هنا رغم أن الكيميائيين الحيويين يفضلونها.

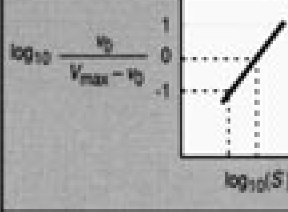
تثبيط الإنزيمات والتّفارغ







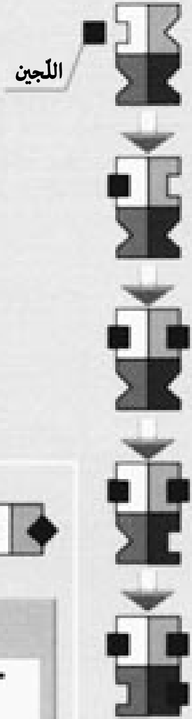












شكل 34-1

حرائك تثبيط الإنزيمات :

يمكن تثبيط عمل الإنزيمات بوساطة أيونات أو جزيئات صغيرة تُشَكِّل جزءاً من آليّة التّحكّم التنظيميّة أو بوساطة الأدوية. والتثبيط قد يكون **نهائياً غير عكوس** (Irreversible) أو **عَكوساً** (Reversible). أما الأخيرُ فقد يكون **تنافسياً** (Competitive) أو **غير تنافسي** (Non-competitive)؛ ويمكن تحديد طبيعة المُثَبط العَكوس باستخدام حرائك الإنزيمات وخَطيطة لاينويفر ـ بيرك. وتقوم بعض الجزيئات الصغيرة بالتحكّم بفعاليّة الإنزيم من خلال ارتباطها بمقرّات تُدعى **المقرّات التفارغيّة (الألوستيريّة)** (Allosteric sites) والذي يؤدي إلى تثبيط الإنزيم أو تنشيطه. أما الإنزيمات فالعديد منها **قليل مواحيد** (Oligomer)، أيْ أنَّه مُكوَّن من عدّة وُحَيْدات (Subunits) أو **قُسَيْمات** (Protomers) متماثلة نجد في كل منها مقر ارتباط للركيزة. وفي بعض الحالات يؤدي تنشيط أحد المقرّات التفارغيَة على إحدى القُسيْمات إلى زيادة الألفة بين الإنزيم والركيزة في القُسَيْمة الأخرى. تُدعى هذه العملية باسم **التعاونيّة الإيجابيّة** (Positive Co-operativity).

التثبيط غير العَكوس:

وهو تثبيط دائم ونهائي للإنزيم ينجم عادة عن الارتباط التّساهمي (Covalent) للمادة المُثَبِّطة مع الإنزيم عند واحد أو أكثر من مقرّاته الفعّالة أو عند مقر آخر مما يغيّر من هيئة الإنزيم. وفي هذه الحالة يقوم الكائن الحي بإنتاج المزيد من الإنزيمات لتحل محل الإنزيم المُثَبَّط. ومن الأمثلة على هذا النوع من المثبطات نجد المعادن الثقيلة كأيونات الزئبق وغازات الأعصاب مثل المركب الفسفوري العضوي المُسَمّى ثنائي إيزوبروبيل فسفوفلوريدات (DFP). ويقوم هذا الأخير بالارتباط بشكل غير عَكوس بثمالة سيرين خاصة في المركز الفعّال لعدد كبير من إنزيمات الهَيدرولاز مثل إستيراز الأسيتيل كولين

التثبيط العَكوس:

ترتبط المُثَبِّطات العَكوسة بالإنزيمات بشكل غير تساهمي يسمح لهما بالتفارق مما يُعيد الإنزيم إلى ركيزته ليُفَعِّلها. ويمكن إزالة المُثَبِّطات العَكوسة بوساطة الديال (Dialysis)

التثبيط التنافسي:

وهنا يتنافس المُثَبِّط مع الركيزة على مقر الارتباط على الإنزيم؛ وفي أغلب الأحيان يكون هناك تشابُهاً بنيوياً بينهما. وبمجرد ارتباطه يمكن أن يتحول المُثَبِّط إلى ناتج ما أو يبقى شاغلاً للمقرّ حتى يتفارق عنه. ويمكن التغلب على تأثير المُثَبِّط بزيادة تركيز الركيزة الطبيعية للإنزيم عند مقر ارتباطها. أما مؤشرات حدوث التثبيط التنافسيّ فنحصل عليها من خَطيطة لاينويفر ـ بيرك بوجود تركيز ثابت للمُثَبِّط وتتضمن زيادة ظاهريّة في قيمة K_m مع عدم حدوث تغير في قيمة V_{max}.

أحد الأمثلة على المثبطات التنافسية هو المالونات الذي ينافس السكسينات على مقر ارتباطه على إنزيم نازعة هيدروجين السكسينات الذي يحوّل السكسينات عادة إلى الفومارات. فإذا ازداد تركيز السكسينات يزيح المالونات من الإنزيم. أما الأمثلة عن المُثَبِّطات التي تُستَقلَبُ فهي المضادات الحيويّة التي تُدعى **السلفوناميدات**، ومنها السلفانيلاميد الذي يرتبط بمُخَلِّقَة ثنائي هيدرو الفولات التي تُصَنِّع حمض الفوليك من البارا أمينو بنزوات في الجراثيم، وهو ضروري لنمو الجراثيم. ويقوم الإنزيم بتحويل السلفانيلاميد إلى مركب لا يمكن استقلابه إلى حمض الفوليك، وتموت الجراثيم.

التثبيط غير التنافسي:

ترتبط المثبطات غير التنافسية بالإنزيم في غير مقر ارتباط الركيزة عادة، ولا تنافسها الركائز. وهذا يعني أنَّه بالرغم من أن الركيزة ما تزال قابلةً للارتباط بمقر ارتباطها على الإنزيم إلى أنها لا تتحول إلى ناتج. يُدعى أحياناً المعقد المكوّن من الركيزة والمُثَبِّط والإنزيم باسم معقد «النهاية الهامد» ("Dead-end" complex) لأنَّه غير فعّال تحفيزياً. وغالباً ما تحذف هذه المثبطاتُ الإنزيم من تجميعة الإنزيمات المتوفرة الأمر الذي تعكسه خَطيطةُ لاينويفر ـ بيرك بعدم تغيّر قيمة K_m مع نقص قيمة V_{max}.

التفارغ (Allosterism):

يصف هذا التعبير الإنزيمات التي لها مقرّات ارتباط لجزيئات (منخفضة الوزن الجزيئي عادة) غير تلك المقرّات التي ترتبط بها الركائز لتتحول إلى نواتج. وتُدعى هذه الجزيئات الصغيرة باسم **اللّجائن** (Ligands)؛ واللجينُ هو الجزيء الذي يرتبط إلى مقر ارتباط موجود على جزيء كبروي كالإنزيمات أو المستقبلات. وغالباً ما تكون مقرات الارتباط التفارغي هي المواضع التي يتم من خلالها التحكم بفعاليّة الإنزيم. أما اللجائن التي ترتبط بهذه المقرّات فهي إما أن تكون **مُنشِّطات تفارغيّة أو مثبطات تفارغيّة**. ويمكن لناتج الإنزيم أنَّ يكون هو بحد ذاته مثبطاً تفارغياً يرتبط بإنزيم في بدايات السبيل الاستقلابي الذي ينتج عنه ويثبّطُه. وهذا مثال على إحدى آليات التحكم الفيزيولوجية التي يتم تنظيم العمليات الاستقلابية بوساطتها.

أصناف الإنزيمات التفارغيّة:

تُصَنَّف هذه الإنزيمات في مجموعتَين: **الصنف K والصنف V** بحسب كيفية تأثير اللّجائن التفارغيّة على الثابتَتَين الحرائكيَّتَيْن K_m و V_{max}. ففي وجود المثبطات التفارغيّة للصنف K نحصل على مخطط يُبدي تغيُراً في K_m وثباتاً في V_{max} كما هو الحال في المثبطات التنافسيّة. وبكلمات أخرى يرتبطُ المُثَبِّط بالمقرّ التفارغي وتنقص ألفة الإنزيم تجاه الركيزة.

أما في حالة الصنف V من الإنزيمات التفارغيّة فإن وجود المثبطات التفارغيّة يعطي مخططات تشير إلى عدم تغيّر القيمة K_m وانخفاض قيمة V_{max} تماماً كما هي الحال في المثبطات غير التنافسيّة

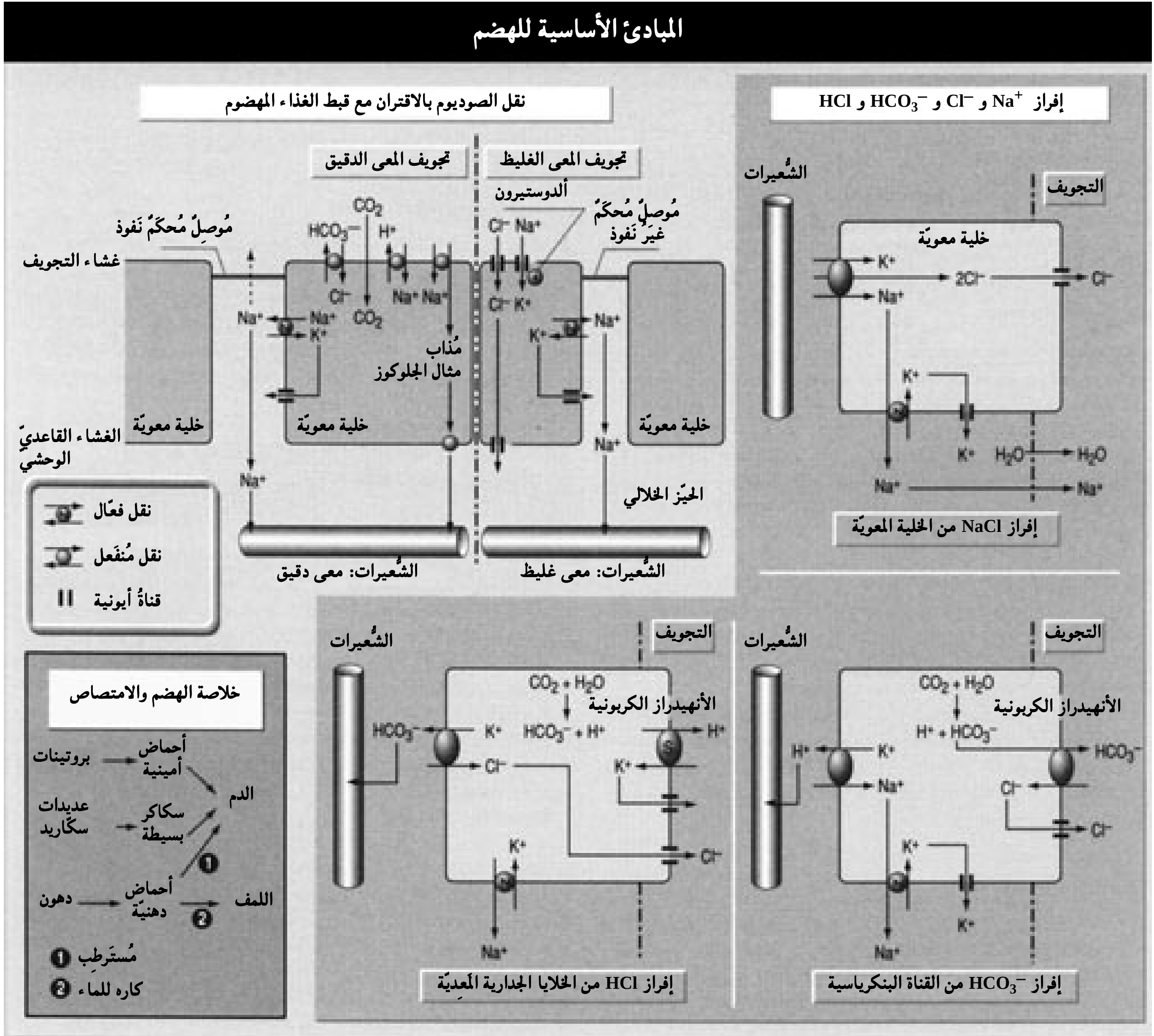
آليّة التّفارغ:

لا تزال هذه الآليّة غير مفهومة تماماً لكن يُعتَقَد أن ارتباط اللجين بالمقر التفارغي يغيّر من هيئة الإنزيم بطريقة تصبح معها ألفة الركيزة (أو لجائنَ أخرى) تجاه مقر ارتباطها على الإنزيم أكثر أو أقل من الطبيعي بحسب ما يكون اللجين منَشطاً أو مُثَبِّطاً تفارغيّاً على الترتيب.

إذا زاد اللجين ألفَةَ قُسَيمَة أخرى تجاه اللجين ذاته فإن ذلك يُدعى التأثر **ذاتي التغذيّة**؛ أما إذا زادَ ألفَة قُسَيمَة أخرى تجاه لجَين آخر فإنّ ذلك يُدعى التأثر **غيري التغذيّة**.

أما تعبير **التعاونيّة** (Co-operativity) فيَصف التأثير الذي يمكن أن تمارسُه قُسَيْمَة على أخرى كما يحدث عندما يرتبط اللّجين. وتُظهر التعاونيّة نفسها على منحني تشبع الركيزة الذي يبدو على شكل منحنٍ سيني (Sigmoid) تُشتَق صيغتَه من **معادلة هيل** التي يمكن تحويلها إلى معادلةً خطّية. إن المُنَشِّطات التّفارغية تزيح المنحني نحو اليسار أما المثَبِّطات فتزيحه نحو اليمين. وإذا حاولنا البحث عن مثال آخر عن التّعاونيّة الإيجابيّة والمنَحنى السّينيّ سنجده في ارتباط الأكسجين بالهيموجلوبين. ولا بد هنا من ملاحظة أنَّ المنحنيات السّينيّة تكون دائماً موجودة مع الإنزيمات متعددة القُسيمات حتى في غياب التّعاونيّة.

ويمكن للتأثيرات التفارغيّة أن تحدث على قسيمة واحدة بدون تأثير تعاوني على القُسَيمات الأخرى كما في نازعة هيدروجين الكحول (بروتين معدني يحتوي على الزنك) التي تختَزل الأسيتالدهيد إلى كحول. وهي تتألف من قُسَيْمات تتنشَّط كل منها تفارغيّاً بشكل مستقل.



شكل 35-1

مقدمة:

عند تناول الطعام، لا يكون بالشكل الذي يمكن امتصاصه بوساطة خلايا السبيل الهضمي. ولحدوث الامتصاص الجيد، لابد من حلمهة المكاثير (Polymers) الكيميائيّة إلى مكوّناتها البنيوية التي يمكن قبطها بسهولة من قبل الخلايا الظهارية.

تُطلَق الإنزيمات في إفرازات مُنَظَّمة من أعضاء وخلايا متخصِّصَة من السبيل الهضمي. تحتوي هذه الإفرازات أيضاً تركيبات من المُذابات تعمل على زيادة فعاليّة الإنزيمات. ويُفرَز في كل يوم 1-2 لتر من اللعاب في الفم، 2.5 لتر من العصارة المعدية ضمن المعدة، 1-3 لتر من الخلايا الظهارية لجدار الأمعاء إلى المعى الدقيق، ويُنزح 1 لتر من كل من الصفراء وعصارة البنكرياس مباشرة إلى الإثنا عشري.

وبسبب الاختلافات في تركيب الإفرازات تختلف باهاء (pH) السبيل الهضمي بشكل كبير فقيمتها عادة في المعدة 4 بسبب إفراز حمض الهيدروكلوريك، لكنها تتراوح في الإثنا عشري بين 6.5 و 6.8 بسبب أيونات البيكربونات الموجودة في العصارة البنكرياسية.

وعلى هذا، فإن الخلايا الظهارية للجدار المعويّ ليست متخصصة في امتصاص المواد الغذائية فحسب بل تعمل أيضاً على الحفاظ على بيئة

التجويف المعوي مناسبة لحدوث الهضم والامتصاص في معدلاتهما القصوى.

نقل المُذابات (الذوائب: Solutes):

هناك سبيلان متميِّزان لذلك: (1) قد تمرّ الذوائب عبر المواصل المُحكَمة (Tight junctions) التي تربط بين الخلايا الظهارية للجدار المعوي بعضها إلى بعض (الطريق المجاور للخلية "Paracellular route")؛ (2) أو أنها تعبر مباشرة إلى الخلايا الظهارية؛ ذاتها بحيث تمر عبر الغشاء التجويفي والغشاء القاعدي الوَحشي (الطريق عبر الخلية "Transcellular route").

يحوي الغشاء التجويفي العديد من الجزيئات البروتينيّة الناقلة المتخصصة بقبط أو إفراز الذوائب والإنزيمات الهاضمة. أما الغشاء القاعدي الوَحشيّ فهو أكثر شبهاً بالغشاء البلازميّ لمعظم الخلايا ولو أنّه يُظهر أيضاً جملاً ناقلةً تؤدي إلى خروج الغذيّات الممتصة من التجويف إلى الخلية.

إن القوة الغالبة التي توجه حركة كل الذوائب تقريباً عبر الخلية بعكس المدروج الكهربي الكيميائي هي مضخة أتباز الصوديوم والبوتاسيوم (Na^+/K^+-ATPase) الموجودة في الغشاء القاعدي الوَحشي. وأفعال هذا البروتين الناقل المستهلكة للطاقة هي المسؤولة عن تراكيز الصوديوم المنخفضة والبوتاسيوم المرتفعة ضمن العصارة الخلوية وعن وجود كمون (جهد) كهربي في السيتوبلازما يصل إلى −60 مللي ڤولط بالمقارنة مع السائل خارج الخلوي. وينجم هذا الفرق في الجهد عن النقل غير المتناظر للأيونات بوساطة هذه المضخة؛ حيث تُنقل ثلاثة أيونات من الصوديوم خارج الخلية بينما يدخُل أيونان من البوتاسيوم.

آليات امتصاص الذوائب:

تأتي أيونات الصوديوم إلى تجويف الأمعاء الدقيقة والغليظة من الغذاء ومن إفرازات الغدد خارجية الإفراز التي تنزح إلى السبيل الهضمي. وهذا يعني أن قَبْط Na^+ مع Cl^- إلى داخل الخلايا المعوية أمر أساسي وحاسمٌ للحفاظ على التوازن الإجمالي للكهارل (Electrolytes) في الجسم. كما أن نقل أيونات الصوديوم يتدخل في جوهر عملية قَبْط بعض جزيئات الغذاء المهضوم مثل الجلوكوز والأحماض الأمينيّة (راجع الشكل 35-1).

تكون المواصل المُحكَمة التي تربط بين الخلايا الظهارية في المعي الغليظ أقل نفوذية للصوديوم والماء بكثير منها في المعى الدقيق. ويتناسب هذا مع وظيفة المعى الغليظ الكانسة للصوديوم وقابلية المعى الدقيق لإفرازه.

قَبْطُ (Uptake) الذوائب:

يتضمن الناقل التجويفي (Luminal transporters) قَبْط الذوائب مثل الجلوكوز والأحماض الأمينية: تجري أيونات الصوديوم إلى داخل الخلية باتجاه المدروج الكيميائي الكهربي الذي تحققه مضخة أتباز الصوديوم والبوتاسيوم (Na^+/K^+-ATPase). ويتم ذلك بوساطة بروتين للنقل المُشترك يحمل الذائبة عبر الغشاء التجويفي بعكس مدروج تركيزه. ويمكن لهذا النقل المُشترك أن يحدث بالاتجاهين إلا أن الكمون السالب داخل الخلية يُعَزّز اتجاها واحدا فقط.

لقد تم التعرُّف في المعى الدقيق على ست جُمَل للنقل المشترك المُتواسَط بالحامل مُتَخَصِّصَة في نقل الأحماض الأمينيّة المُياسرة (L-): (1) الأحماض الأمينيّة الحمضيّة كالاسبارتات؛ (2) الأحماض الأمينيّة القاعديّة كالأرجينين؛ (3) الأحماض الأمينيّة غير المشحونة ذات السلاسل الجانبيّة القصيرة أو القطبيّة كالثريونين؛ (4) الأحماض الأمينيّة غير المشحونة ذات السلاسل الجانبيّة الأروماتية أو الكارهة للماء كالمثيونين؛ (5) الأحماض الإيمينيّة كالبرولين؛ (6) الأحماض الأمينيّة بيتا كالتورين.

وفيما يتعلق بالسكريات، فإن أحاديات السكاريد الرئيسة التي تنجم عن هضمها هي الفركتوز المُيَمِّن (D-) والجلوكوز المُيَمِّن والجالاكتوز المُيَمِّن. يُمتَص السكّران الأخيران بوساطة ناقل مشترك للسكاكر الأحادية يوجد على الغشاء التجويفي كما ذُكِر أعلاه. أما الفركتوز فيمتص عبر الغشاء ذاته بآلية الانتشار المُيَسَّر المُستقلّة عن الصوديوم.

أما الناقل القاعدي الوحشي (Basolateral transporters) فهو نمط مختلف من جمل النقل التي تُيَسِّر مرور الذائب المُمْتَص من الخلية الظهارية إلى مجرى الدم؛ وهو ليس ناقلا مشتركا.

آليات إفراز الذّوائب:

يُعتَبَر إفراز الذّوائب غير الإنزيمات الهاضمة مُهما لعدة أسباب منها:

1 ـ تؤدي تغيرات الضغط التناضحي (Osmotic pressure) الناجمة عن حركة الذوائب من طبقة الخلايا الظاهرية إلى حركة الماء نحو تجويف السبيل الهضمي؛ والماء ضروري لتوفير بيئة أكثر مناسبة لعملية الهضم.

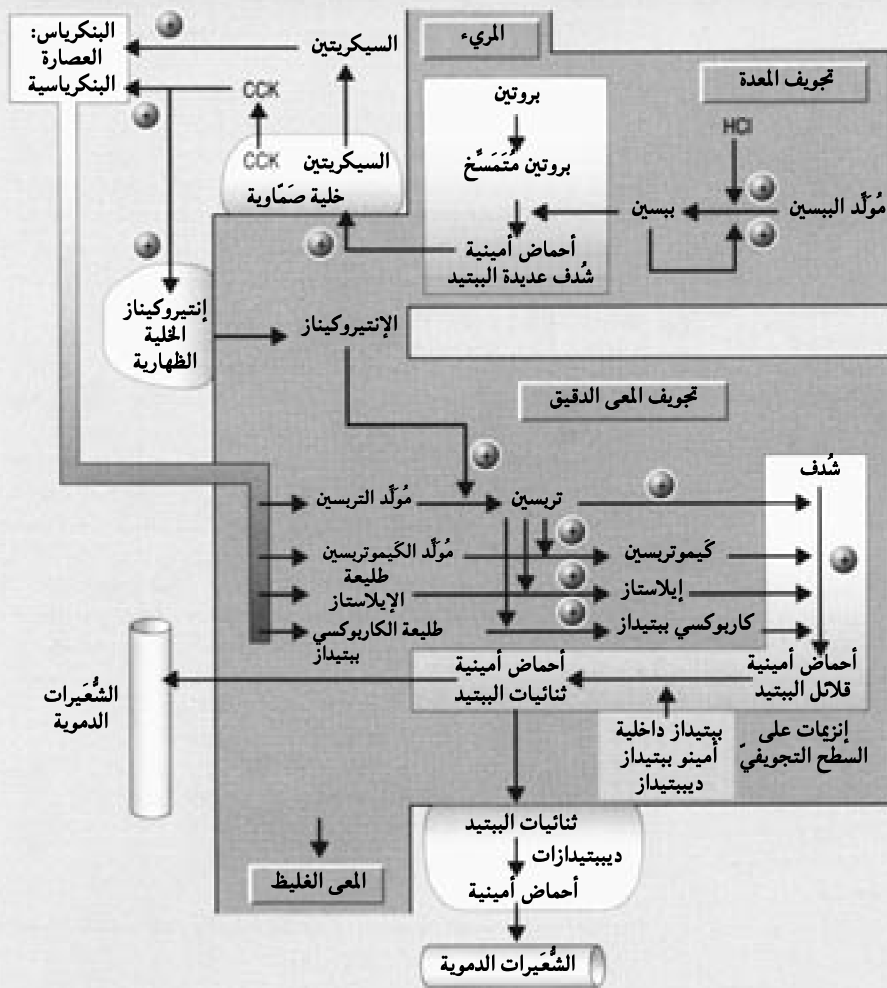
2 ـ تتطلب الإنزيمات شروطاً للوصول إلى الفعالية القصوى وتختلف هذه الشروط في المناطق المختلفة من السبيل الهضمي، ويؤمن الإفراز المُنَظَّم للأيونات الحمضية والقلوية البيئة التي تحتاجها الإنزيمات.

يمكن لمعظم خلايا السبيل الهضمي الظهاريّة أن تفرز أيونات الصوديوم والكلور، إلا أن باهاء (pH) التجويف تتحكم به خلايا متخصصة تفرز البيكربونات في العصارة البنكرياسيّة وحمض الهيدروكلوريك في المعدة.

الفيزيولوجية المرضيّة:

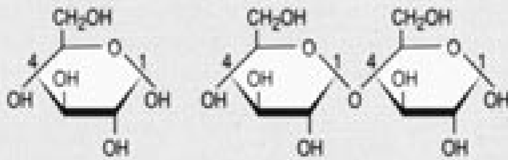
عندما يُصاب السبيل الهضمي بضمات الكوليرا (*Vibrio cholerae*) تتسبب الذيفانات التي تفرزها هذه الجراثيم بزيادة إفراز الكهارل من خلال تنشيط سبيل تنظيم يعتمد على cAMP. ويمكن للإسهالات الناجمة أن تهدد حياة المصاب بسبب فقدان الكهارل الأساسية والماء. ويعتمد العلاج على حقيقة أن البروتين الذي يقوم بالنقل المشترك للجلوكوز والصوديوم لا يتم تنظيمه من خلال سبيل cAMP مما يعني أن إعطاء الجلوكوز فموياً سيؤدي إلى امتصاص الصوديوم.

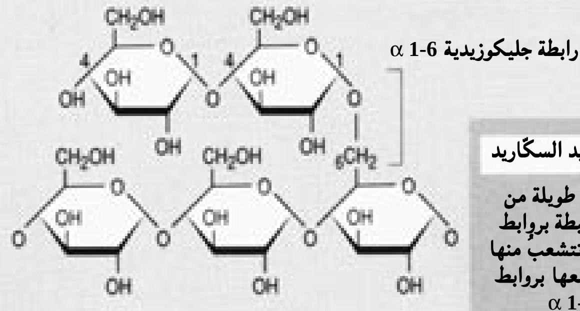
هضـــم البروتينـات والسكريـــات



هضـم السكريــات

المقر	الإنزيم	الفعل
الفم	الأميلاز اللعابية في اللعاب	حلمهة الروابط الجليكوزيدية α 1-4 الداخلية. مثال النشاء ← مالتوز ومالتوتريوز (3 × جلوكوز) والدكسترين المحدود ألفا (تحوي روابط α 1-6)
المعى الدقيق	الأميلاز البنكرياسية في العُصارة البنكرياسية	راجع الأميلاز اللعابية
	إنزيمات الخلايا الظهارية المخاطية	حلمهة الروابط الجليكوزيدية الخارجية
	السُّكّراز	سكروز ← جلوكوز
	إيزومالتاز	إيزمالتوز، ديكسترينات α محدودة ← جلوكوز
	مالتاز	مالتوز ← جلوكوز؛ مالتوتريوز ← جلوكوز
	جلوكوأميلاز	أميلوز ← جلوكوز
	لاكتاز	لاكتوز ← جلوكوز + جالاكتوز
	β جلوكوزيداز	جلوكوز ← سيراميد الجلوكوز
	تريهالاز	تريهالوز ← جلوكوز يعمل كروابط جليكوزيدية α 1-1





أحادي السكّاريد
الجلوكوز ـ يُشَكِّلُ الجزيء الخطي حلقةً بيروز في المحلول

ثنائي السكّاريد
المالتوز ـ جزيئان من الجلوكوز يرتبطان برابطة جليكوزيدية α 1-4

عديد السكّاريد
الجليكوجين ـ سلاسل طويلة من ثمالات الجلوكوز المرتبطة بروابط جليكوزيدية α 1-4، وتتشعب منها سلاسل أخرى ترتبط معها بروابط جليكوزيدية α 1-6

شكل 36-1

هضم البروتينات:

يتناول الإنسان الذي يبلغ وزنه 70 كجم وسطيا 80-100 جراماً من البروتين. هذا بالإضافة إلى 10- 20 جراماً من البروتينات تُفرَز في الأمعاء على شكل إنزيمات ونحو 20 جراماً من الخلايا المخاطية المتَخَشرة أو المنسلخة (Sloughed) عن سطح الأمعاء إلى تجويف المعى. في الحقيقة كلّ هذه البروتينات تُهضَم وتمتص.

تبدأ المرحلة الأولى من الهضم في الفم؛ حيث تعمل الأسنان على تقطيع الأغذية، مما يؤمن سطحاً أكبر يفيد في المراحل اللاحقة.

هضم البروتينات في المعدة:

يعمل حمض الهيدروكلوريك الذي تفرزه الخلايا الجدارية في المعدة على قتل الجراثيم الغازية ويتسبب بانحلال السلاسل البروتينية أو **تمسيخها** مما يزيد من مساحة السطح الذي سيتعرض للهضم. وتحدثُ في المعدة أيضاً المرحلة الأولى من الهضم الإنزيمي. عندما تُفرَز الإنزيمات إلى التجويف تكون بشكل عاطل عن العمل (مولِّد الإنزيم) (Zymogens) ممَّا يحمي السطوح المخاطية للخلايا الظهارية المبطنة للأمعاء. يُفرَز مولِّد البيبسين من خلايا المعدة المُفرزة لمولدات الإنزيمات، وهو عبارة عن طليعة الإنزيم الهاضم **البيسين**، ويتحول إليه عن طريق شَطْر الرابط البيتيدي بين الثمالَتَيْن 44 و 45 والذي يمكنَ أن يحدث تلقائياً في درجات الباهاء pH الأقل من 5 كتلك التي يوفرها حمض كلور الماء (يُدعى هذا باسم **التفعيل الذاتي** "Autoactivation")؛ كما يمكن أن يحدث هذا الشَّطْر بوساطة إنزيم البيسين ذاته (**التحفيز الذاتي** "Autocatalysis"). ويكون البيسين مستقرا وثابتاً فقط في الأوساط الحمضيّة للمعدة، ويشطُر الروابط الببتيدية على الجانب الأميني من الأحماض الأمينية الأروماتية مثل التيروزين والفينيل الانين. وتقوم الشدف الببتيديّة والأحماض الأمينيّة التي تنجم عن عمل البيسين بتنشيط إفراز الإنزيمات الهاضمة في المعي الدقيق.

هضم البروتينات في المعى الدقيق:

ويثار ذلك بوساطة الإفراز المُنَظَّم **للإنتيروكيناز** من الخلايا الظهارية الإثنا عشرية؛ كما يعتمد على إفراز أيونات البيكربونات التي تُعَدِّل الحمض القادم من المعدة. تقوم الإنتيروكيناز بشطر سداسي ببتيد من أحد مولِّدات الإنزيمات التي يفرزها البنكرياس وهو **مولِّد التربسين** ليتولَّد **التربسين**. وبالإضافة إلى قوته التحفيزيّة الذاتيّة يقوم التربسين بشطر شُدف ببتيدية من مولدات الإنزيمات البنكرياسيّة ليفعِّلها فتقوم بحلمهة الروابط الببتيديّة في مواضع مختلفة على طول السلاسل عديدة الببتيد. ويقوم إنزيما كربوكسي ببتيداز بإطلاق الأحماض الأمينيّة من النهاية الكربوكسيلية للبروتين؛ أمّا التربسين **والكيموتربسين والإيلاستاز** فهي ببتيدازات داخليّة تقوم بهضم البروتين من خلال شطر الروابط ضمن السلسلة.

تتعرض قلائل الببتيد التي تنجم عن عمل الإنزيمات البنكرياسية لمزيد من الهضم بالببتيدازات الداخلية والأمينو ببتيدازات والديببتيدازات الموجودة على السطح التجويفيّ للخلايا الظهارية للأمعاء. والنواتج النهائيّة للهضم في التجويف هي الأحماض الأمينيّة وثنائيات الببتيد وثلاثيات الببتيد التي يمكن قبطُها إلى داخل الخلايا الظهارية؛ حيث يتم هناك المزيد من حلمهة الروابط الببتيديّة قبل النقل النهائي للأحماض الأمينية إلى الدوران البابي. وعموماً، تتدرك كل ثنائيات وثلاثيات الببتيد داخل الخلايا الظهاريّة إلى مكوناتها من الأحماض الأمينيّة. واستثناءات هذه القاعدة هي الببتيدات التي تحوي البرولين والهيدروكسي برولين والأحماض الأمينية غير الاعتياديّة.

هضم السكّريات :

طبيعة السكّريات:

إنَّ أكثر ثلاثة نواتج شائعة لهضم السكريات هي **الجلوكوز والجالاكتوز والفركتوز**، وكلها أمثلة على أحاديات السكاريد الهكسوزية. وأحاديات السَّكاريد هي أبسط أشكال السكريات لأنَّها تتكون من وحدة واحدة من السكاكر التي تشكل أساس بناء السكريات الأكثر تعقيداً كثنائيات السكَّاريد (وحدَتَيْن) وقلائل السكَّاريد (عدد قليل من الوحدات) وعديدات السكاريد (عدداً كبيراً جداً من الوحدات السكريّة). والصيغة العامة لأحاديات السكاريد هي $C_nH_{2n}O_n$؛ ويحوي أبسطها ثلاث ذرات من الكربون. وتلك التي تحتوي على أربع أو خمس أو ست أو سبع ذرات من الكربون تُدعى التتروزات والبنتوزات والهكسوزات والهبتوزات على الترتيب. أما ما يتعلق بترقيم ذرات الكربون فتكون زمرة الألدهيد أو الكيتون عند النهاية ذات الرقم الأدنى، أما الزمرة الكحولية الأولية ففي النهاية ذات الرقم الأكبر للجزيء. وكل السكريات الموجودة في الجسم تقريباً تأخذ التهايؤ المُيَمِّن "R" الذي يدل على توضّع الذرات حول ذرة الكربون C_{n-1} الذي يحدد فيما إذا كان سيتشكل المُصاوغ R أو المُصاوغ L. وعندما يشكل أحادي السكاريد بنية حلقيةً يتشكلُ مصاوغان جديدان ألفا وبيتا بحسب ترتيب مجموعة الهيدروكسيل والهيدروجين حول ذرة الكربون الأولى (C_1).

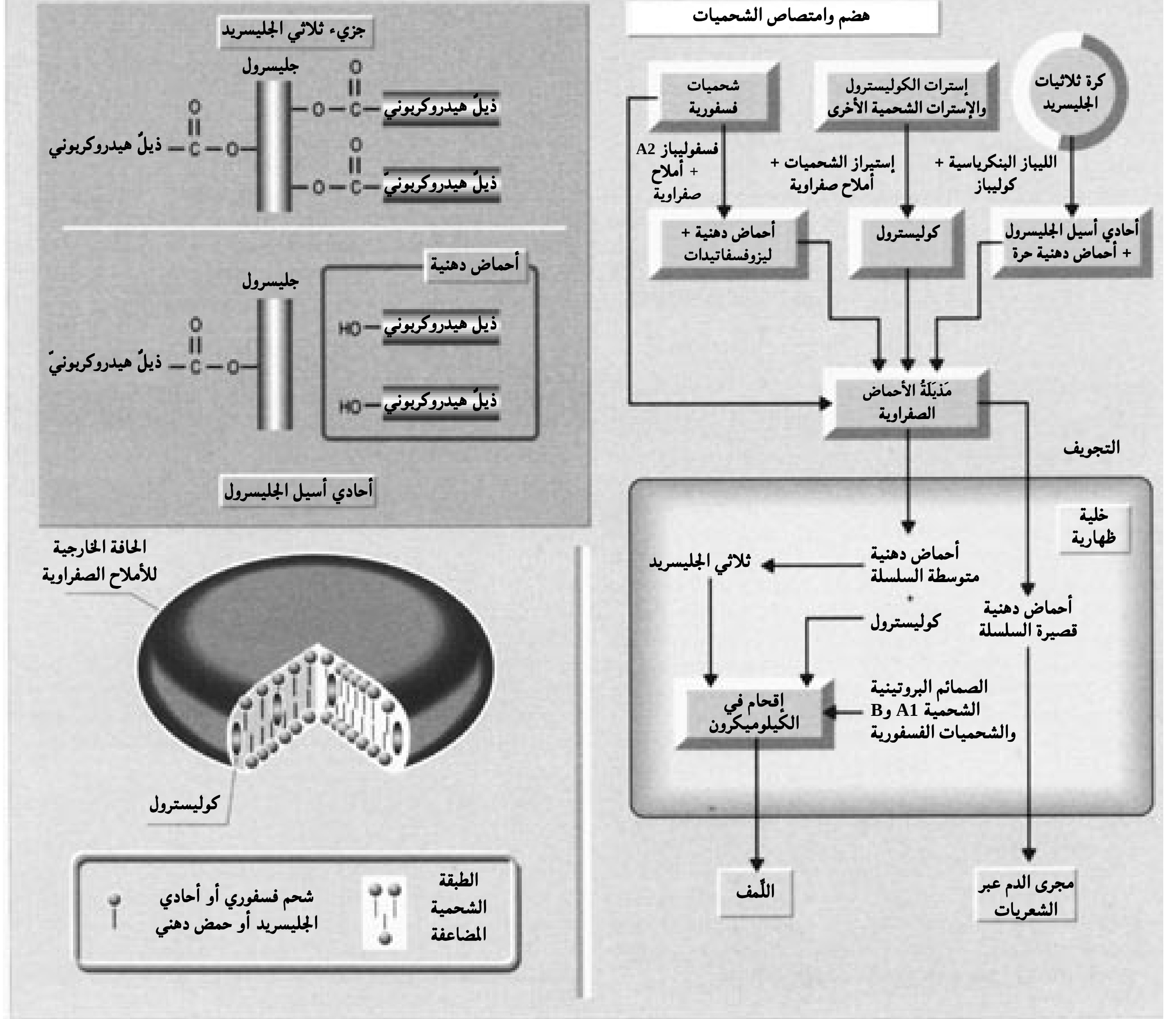
تدعى الرابطة التي تربط بين وحدتين من السكريات باسم الرابطة الجليكوزيدية، وعند تشكل هذه الرابطة بين اثنين من أحاديات السَّكاريد تتحرر جزيئة ماء مما يعني أن التفاعل هو من نمط التكاثف.

تُخَزن السكريات على شكل عديدات سكاريد طويلة السلاسل ترتبط وحداتها بروابط جليكوزيدية. ووجود هذه السلاسل الطويلة من الوحدات يمنع توليد الضغط التناضحي في الخلية والذي لا بد أن يحدث إذا خزنت الوحدات ذاتها غير مرتبطة أو على شكل سلاسل صغيرة. والجليكوجين هو الشكل التخزينيّ الرئيس للسكريات في الحيوانات أما في النباتات فيعادله **النشاء**. ويتكون الأخير من **الأميلوبكتين** (بنيته مشابهة للجليكوجين إلا في قلَّة عدد نقاط التفرّع) والأميلوز الذي يتكون من ثمالات الجلوكوز المرتبطة بروابط جليكوزيديّة ألفا 1-4 بدون وجود نقاط تفرع.

تتكون سكريات الغذاء بشكل رئيسي من النشاء والسكروز واللاكتوز؛ ويتحدد مردود الهضم بوساطة الأميلاز اللعابية بالوقت الذي يمضَغ خلاله الطعام، وتتعطل الأميلاز اللعابية بحموضة المعدة التي قد تُحَلمه بعض الروابط الجليكوزيديّة.

الفيزيولوجية المرضية :

عَوَز اللاكتاز أو عدم تحمل الحليب هو أكثر متلازمات عوز الديسكاريداز شيوعا. إن عدم القدرة على هضم اللاكتوز في أعلى المعى الدقيق يؤدي إلى تعرضه للتخمر الجرثومي في أسفله. وتتضمن نواتج هذا التخمر كلا من الغازات ـ التي تسبب تمدد البطن وتطبله ـ وبعض الذّوائب الفعّالة تناضحيا التي تسبب الإسهال. ومن معالجات هذه الحالة إعطاء إنزيم اللاكتاز المُحَضر تجارياً فيتحسن هضم اللاكتوز وتختفي الأعراض.



شكل 37-1

مقدمة:

توجد الشحميات (أو الدهون) في الجوزيات والجبن والحليب والزيوت، ويتناول الإنسان البالغ السوي منها ما بين 60 و 150 جراماً يكون معظمها على شكل **ثلاثيات أسيل الجليسرول (ثلاثيات الجليسريد أو الشحوم الثلاثيّة)**. كما تحتوي على الشحميات الفسفوريّة وإسترات الكوليسترول والأحماض الدهنيّة الحرة.

ثلاثيات الجليسريد والأحماض الدهنيّة:

ثلاثيات الجليسريد هي أكثر أشكال الشحميات شيوعا وتتألف من ثلاثة أحماض دهنية مرتبطة بروابط إسترية مع جزيء من الجليسرول. أما الأحماض الدهنية فتتميز بوجود مجموعة كربوكسيلية يرتبط بها ذيل هيدروكربوني طويل أكثر أطواله شيوعا يتراوح بين 16 و 18 ذرة كربون بالرغم من

أن هذا الطول يتراوح بين 4 وحتى 24 ذرة. ولكل حمض دهني نهاية كربوكسيلية وأخرى ميثيليّة؛ تُرَقَّم ذرة الكربون التي تشكل النهاية الكربوكسيليّة بالرقم 1، تليها ذرة الكربون 2 التي تُسَمَّى أيضا ألفا. أما ذرة الكربون المشكلة لمجموعة الميثيل فتُعرف باسم الكربون أوميجا.

هضم الشحميات:

لا تذوب الشحميات في المحاليل المائية بسبب طبيعتها الكارهة للماء، وتميل للتجمع بعضها مع بعض. وينطبق هذا على ركائز الهضم ومعظم نواتجه في الوقت ذاته. وإحدى نتائج هذه الحقيقة هي وجود حجم كبير من الشحوم وسطح صغير نسبياً. وتهدف عملية الهضم إلى تحقيق: (1) زيادة مساحة سطح الشحميات؛ (2) «إذابة» نواتج الهضم بحيث يسهل امتصاصها.

الهضم في المعدة:

يبدأ هضم الشحميات في المعدة؛ حيث تعمل **اللبياز اللسانية** (Lingual lipase) التي تُفرَز من غدد موجودة في مؤخرة اللسان، وهي فعالة في الوسط الحمضي للمعدة. تعمل اللبياز على حَلمَهَة جزيئات ثلاثيات الجليسريد لتُشَكِّل الأحماض الدهنيّة الحرة وأحاديات أسيل الجليسرول وثنائيات أسيل الجليسرول والجليسرول. وتساعد حركات المَعدة عمل اللبياز المعديّة لأنّها تبعثر الشحميات لتشكل مستحلباً (Emulsion) دقيقاً يزيد سطوح تماسها مع الإنزيم.

الهضم في الأمعاء:

وهنا يحدث الجزء الرئيسي من هضم الشحميات، وتساعد على حدوثه مكونات العصارة البنكرياسية (أيونات البيكربونات والإنزيمات) والصفراء (الأحماض الصفراويّة). تُعَدِّل أيوناتُ البيكربونات الحموضة القادمة من المعدة وتؤمن درجة الباهاء (pH) المُثلى لعمل الإنزيمات الهاضمة التي تتضمن كلاً من اللبياز البنكرياسيّة وإستراز الشحميات والفسفوليباز A2 المُفرَزَة جميعها من البنكرياس. تعمل **اللبياز البنكرياسيّة** تماماً مثل اللبياز المعديّة لكنها تفضِّلُ حلمهةَ الشحميات المحتوية على الأحماض الدهنيّة التيَ يزيد طول سلسلتها عن 10 ذرات كربون. يتثبطُ الإنزيم بالأحماض الصفراويّة لكن يتم التغلب على ذلك بوساطة **الكوليباز** التي ترتبط باللبياز وتُفَعِّلها بينما تُثبتها عند سطح التماس الشحمي ـ المائي. تُفرز الكوليباز من البنكرياس كطليعة عاطلة تتفعل بحلمهتها عند طرفها الأميني بوساطة التربسين. أما **إستراز الشحميات** فتعمل على حلمهة معظم إسترات الشحميات مثل إستراتَ الكولَيسترول وأحاديات الجليسريد. وتقوم **الفسفوليباز** A2 بحلمهة الشحميات الفسفورية. ويتطلب الإنزيمَانَ الأخيران وجود الأحماض الصفراوية للقيام بعملهما على أكمل وجه.

الأملاح الصفراوية: تُصَنَّع في الكبد من الكوليسترول وتُطلَق في الإثنا عشري لتساعد في هضم الشحميات وامتصاصها. وهي جزيئات متقالبة الزُّمر (Amphipathic) تتجمع في المحلول لتُشَكل ما يُدعى **المُذَيْلة** (Micelle) التي تواجه أجزاؤها المُسترطبة (المحبة للماء Hydrophilic) المَحلول بينما تتجه أجزاؤها الكارهة للماء نحو الداخل. والأحماض الدهنية الحرة وأحاديات الجليسريد أكثر ذوبانا في الماء بقليل من باقي الشحميات، ولتتوازن مع محيطها المائي تدخل في مذيَلَة الأحماض الصفراوية؛ وكذلك تفعل الشحميات الفسفوريّة والكوليسترول.

امتصاص الشحميات:

تنقل مذيَلَة الأحماض الصفراوية محتوياتها نحو جدار المعى الدقيق فتتركز الشحميات المهضومة قرب الخلايا التي ستُمْتَص إليها. تكون محتويات المنطقة التجويفيّة المجاورة لهذه الخلايا قليلة المزج، وبدون وجود المذيلات لن تستطيع الشحميات المهضومة تحقيقَ المدروجات التركيزية الحادة الضرورية لامتصاصها إلى الخلايا الظهارية. يحدث امتصاص الشحميات بشكل رئيسي في الصائم (Jejunum)، أما امتصاص الأحماض الصفراوية فيحدث في اللفائفيّ (Ileum) بوساطة ناقل مشترك لها مع الصوديوم. وتنتقل هذه الأحما إلى الكبد ليُعاد إفراغها من جديد.

يعتمد مصير الأحماض الدهنية داخل الخلية على طول ذيلها الهيدروكربوني، فتلك التي يقل ذيلها عن 12 ذرة كربون تمر مباشرة إلى الدوران الدموي. أما الأحماض الأكبر فتقْرَن مع بروتين رابط وتعبرُ إلى الشبكة الهيولية الباطنة حيث تؤستَر مع الجليسرول فتتحول إلى الجليسريدات الثلاثيّة التي تشكل كرات شحميـة. وتعملِ التعديلاَت الّتي تحدث في الشبكة الهيولية الباطنة وجهاز جولجي على تشكيل بروتينات شحميّة تُدعى الكيلوميكرونات أو الدقائق الكيلوسيّة

نقل الشحميات الممتصَّة: السبيل الخارجي:

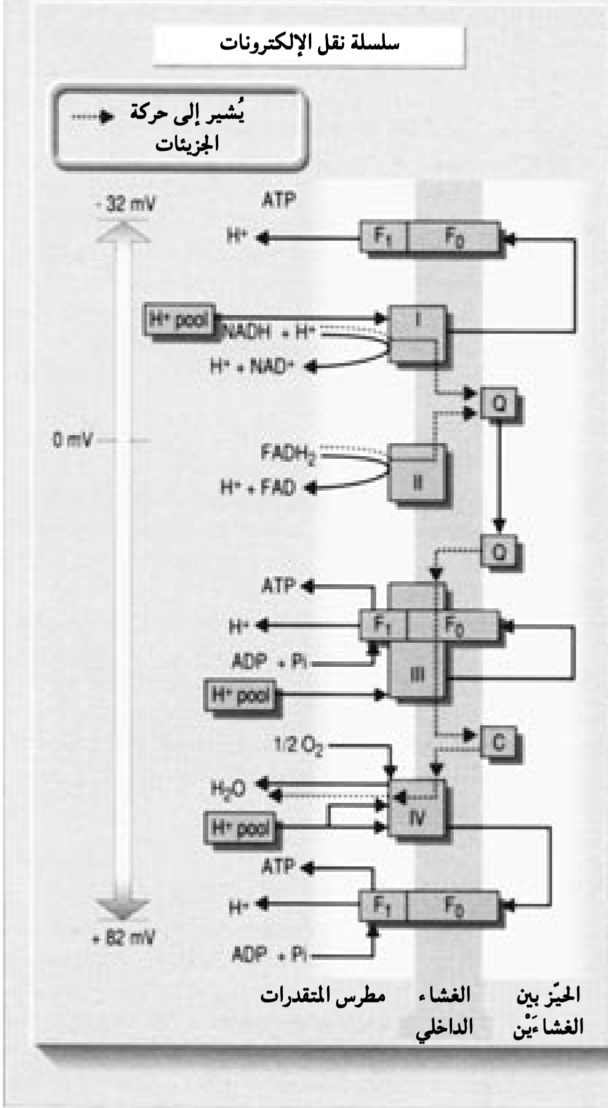
تمر الكيلوميكرونات المتشكلة في الخلايا الظهارية إلى الأوعية اللمفية المعوية التي تقودها في النهاية إلى القناة الصدرية التي تصب بدورها في الوريد تحت الترقوة الأيسر. ويمر هذا الدم أولاً إلى الرئتين قبل أن يصل شعريات الأنسجة المحيطية.

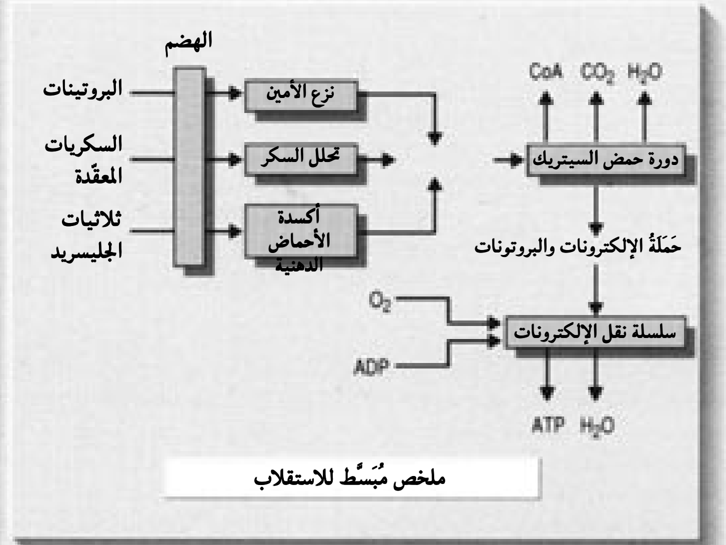
إن معظَم مكوِّنات الكيلوميكرونات تُؤخذ من قبل الأنسجة المحيطية وخاصة الشحمية والعضلية. وتتحلمه الجليسريدات الثلاثية على سطح هذه الأنسجة بوساطة ليباز البروتينات الشحمية لتؤخذ الأحماض الدهنية وتعاد أسترتها إلى جليسريدات ثلاثية داخل الخلية. أما البروتين الشحمي المتبقي بعد نفاذَ معظم محتويات الكيلوميكرون فيدعى بقاوة الكيلوميكرون ويأخذه الكبد بعملية الالتقام (Endocytosis) التي تتواسطها المستقبلات.

الفيزيولوجية المرضية:

يُفرَز الكوليسترول والشحميات الفسفورية بمقادير متساوية من الكبد إلى الصفراء. وتساوي الكمِّيتَيْن أمر ضروري لأن الكوليسترول لا يذوب في الأوساط المائية؛ وتذوب هذه المركبات فقط عندما تقحم في مذيلة الأحماض الصفراوية والشحميات الفسفورية. عند إفراز كميات كبيرة من الكوليسترول في الصفراء فإنه يترسب خارج المحلول على شكل بلورات يمكن أن تشكل في النهاية **حصيات مرارية** (Gallstones) يمكن أن تتجمع في القناة الكيسية مسببة آلاما بطنية وإقياءات وإسهالا دهنيا ويرقانا.

إنتـاج الطــاقـــة





F_1 =	مُخَلِّقَةُ ATP
F_0 =	قناة البروتونات
Q =	التميم Q
C =	السيتوكروم C

شكل 38-1

مقدمة :

عندما تُهضَم المواد الغذائية، تتدرك إلى وحدات أقل تعقيداً، فتتحول السكريدات إلى أحاديات السكاريد كالجلوكوز والبروتينات إلى أحماض أمينية والشحوم إلى أحماض دهنيّة وجليسرول. ويمكنُ اعتبار الهضم المرحلة الأولى في توليد الطاقة؛ حيث أنّه بمجرد حدوثه تنتقل الطاقة الكامنةً المُحتواة في جزيئات الغذاء إلى شكل يمكن للجسم استخدامُهُ لتغذية مختَلف الفعاليات التي تتطلب الطاقة.

قَرْنُ التفاعلات بحلمهة جزيئات ATP :

يُستخدم مبدأ قرن التفاعلات هذا بشكل واسع في العمليات الحيوية. ومن المعروف أن أحد الأشكال الرئيسة لانتشار الطاقة هو **ATP** الذي قيمة $G^{0'}$ الخاصة بتفاعل حلمهته هي –37 كيلو جول/مول أما نواتج هذه الحلمهة فهي ADP والفسفات اللاعضوية (Pi) (راجع أدناه). وفي ظل الظروف المتوفرة في الخلية، يبلغ تغير الطاقة الحرة الفعلي المصاحب لحلمهة ATP نحو –60 كيلو جول/مول.



$$ATP^{4-} + H_2O \longrightarrow ADP^{3-} + Pi^{2-} + H^+$$

تُستَخدم الطاقة الحرّة المتحررة من حلمهة ATP لتغذية أنماط أربعة من الفعاليات في الجسم: (1) تخليق الجزيئات الكبروية؛ (2) النقل الفعال للأيونات؛ (3) توليد الحرارة؛ (4) تقلص العضلاتَ. كما يمكن اَستخدام حلمهة المركبات المُفسفَتَة الأخرى لتأمين الطاقة للتفاعلات الماصة للطاقة لكن ليس إلى نفس المدى الذي تُستَخدَم فيه حلمهة ATP. والمثالُ هنا هو حلمهة CTP لتغذية تخليق الشحميات الفسفورية.

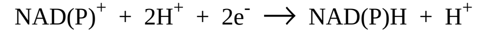
كمون نقل الفسفات :

وهو قابلية الجزيء لتحرير الطاقة الحرة مع نزع مجموعة الفسفات منه. ويشغَل ATP الموقع المتوسط نسبياً بين الجزيئات المُفسفتة المَشمولة في استقلاب كمون نقل الفسفات، فقيمة $\Delta G^{0'}$ الخاصة بحلمهة مجموعة فسفات الفسفو إينول بيروڤات تبلغ −62 كيلو جول/مول، بينما تلك الخاصة بالجلوكوز-1- فسفات فهي −14 فقط. وهذا يعني أن حلمهة الفَسفو إينول بيروڤاتَ يمكن أن تعطي طاقة حرة تكفي لفسفتة ADP إلى ATP الأمر الذي لا يمكن للجلوكوز-1- فسفات أن يحققه. إن تشكيل ATP من ADP أمر بالغ الأهمية لأن لدى الجسم كمية محدودة من النوكليوتيدات؛ ويمكن القول هنا إن كل خلايا الجسم تستطيعُ فسفتة ADP.

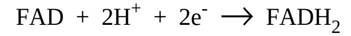
سلسلة نقل الإلكترونات :

إن الاستقلاب المُنَظم لجزيئات الغذاء المهضوم هو المسؤول عن تخليق ATP. ويتضمن هذا أكسدة نواتج الهضم إلى CO_2 والماء، ويشارك فيه عدد كبير من الإنزيمات النوعية لكل تفاعل. وتتضمن تفاعلات الأكسدة كلها نقلَ بروتونَيْن ($2H^+$) وإلكترونَيْن ($2e^-$) من مستقلب إلى آخر؛ ويُقال عن المركب الذي فقد $2H^+$ و$2e^-$ أنه تأكسد أما ذاك الذي استقبلها فقد اختزل، ويشكّل الاثنان معاً زوج الخزلدة. لَقد ناقشنا مبادئ جهد الخزلدة واقترانها في الفصل 30.

عندما يتم نزع $2H^+$ و$2e^-$ من مادة ما خلال الاستقلاب بوساطة نازعة هيدروجين، فإنها تُنقَل إلى إحدى التمائم الإنزيمية المشاركة في عمليات الأكسدة وهي: **ثنائي نوكليوتيد النيكوتيناميد والأدينين (NAD^+) وثنائي نوكليوتيد الفلاڤين والأدينين (FAD^+)** اللذان يشاركان في تخليق ATP، **وفسفات ثنائي نوكليوتيد النيكوتيناميد والأدينين ($NADP^+$)** الذي يساهم في تخليق الجزيئات الكبرويّة.



$$NAD(P)^+ + 2H^+ + 2e^- \longrightarrow NAD(P)H + H^+$$

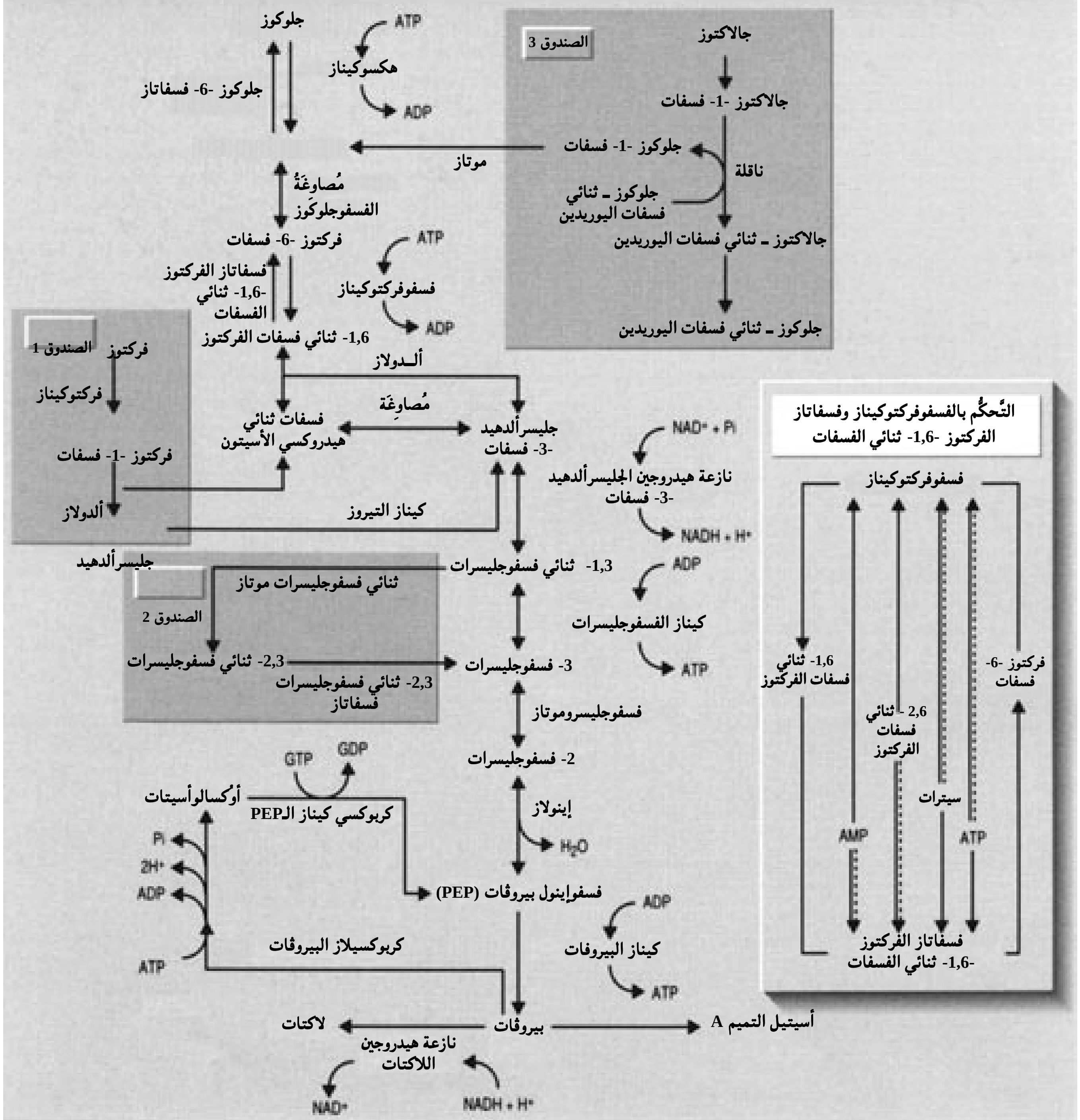


$$FAD + 2H^+ + 2e^- \longrightarrow FADH_2$$

يمكن للتميمين NAD^+ و$NADP^+$ الحركة بحرية بين مختلف نازعات الهيدروجين، لكن FAD يرتبط تساهمياً بنازعة هيدروجين السكسينات. وبمجرد اختزالها (Reduced)، تستطيع التمائم امتصَاص الطاقة الكامنة التي كانت مختزنة في جزيئات الغذاء بكفاءة عالية لأن إعادة أكسدة NADH و$FADH_2$ يُغذّي تخليقَ ATP.

تنقل التمائم المختزلة إلكتروناتها إلى سلسلة نقل الإلكترونات (الشكل 38-1) التي هي عبارة عن سلسلة من البروتينات الموجودة على الغشاء المتقدري الداخلي والمرتبة بحسب زيادة جهد الخزلدة. يستطيع NADH اختزال المركب الأول من هذه السلسلة (وبالتالي نقل الإلكترونات إليه)، أما $FADH_2$ فلا يستطيع اختزَال إلا المركب الثاني منها. وتقوم القوى المتولّدةُ من زيادة جهود خزلدة المكوِّنات المتجاورة للسلسلة بحمل الإلكترونات خلالها حتى يجمع المعقد الرابع من السلسلة بطريقة غير معروفة تماماً أربعة إلكترونات ويختزل الأكسَجين الذي يتحد بعد ذلك مع البروتونات ليشكل الماء. وخلال حركة الإلكترونات بين معقدات السلسلة تتحرر الطاقة التي تكون كميتها في ثلاثة مواضع (عند المعقدات I وIII وIV) كافية لضخِّ البروتونات من المطرس إلى الحيِّز بين الغشاءَيْن عبر الغشاء المتقدري الداخلي. لاحقاً، يُصبح السطح الخارجي للغشاء الداخلي أكثر إيجابيّة من السطح الداخلي بمقدار 140 مللي ڤولط، كما تصبح باهاء (pH) الحيز بين الغشاءين أقل منها في المطرس بمقدار 1.4 وحدة. وكنتيجة لذلك تتولد قوة محركة للبروتونات عبر الغشاء الداخلي يبلغ مقدارها 200 مللي ڤولط تقريباً. لكن هذا الغشاء لا يسمح للبروتونات بعبوره، والطريقةُ الوحيدة لذلك هي المرور بوساطة قناة البروتونات (F_0) المُقترنة بمُخَلِّقَة ATP (F_1). تتفعل هذه المُخَلِّقة بمرور البروتونات وتحفز فسفتة ADP إلى ATP مع عبور ثلاثة بروتونات عبر الغشاء. تُدعى هذه الطريقة في توليد ATP من ADP وPi باسم **الفَسْفَفَة الأكسدية** (Oxidative phosphorylation). يكلف نقل ATP إلى خارج المُتقدرة وإدخال ADP إليها بروتوناً واحداً، مما يعني أن الحصول على جزيء ATP **خارج** المتقدرة يكلف أربعة بروتونات. وكما قلنا سابقاً فإن $FADH_2$ يمكنه اختزال المعقد الثاني فقط مما يعني أن أكسدته تعطي 2ATP، بينما تعطي أكسدةُ التميم NADH ثلاثة جزيئات.

يتكون **المعقّد الأول (I)** من نازعة هيدروجين التميم NADH والتميم FMN (أحادي نوكليوتيد الفلاڤين) وبروتينات فلزية حديدية وكبريتية؛ أما **المعقد الثاني (II)** فيتكون من نازعات هيدروجين FADH وبروتينات فلزية حديدية وكبريتية. ينقل **التميم Q** (يوبيكينون) الإلكترونات من المعقديْن I و II إلى **المعقد III** الذي يتألف من السيتوكروم b والسيتوكروم c_1. كما يقوم **السيتوكروم** c بنقل الإلكترونات من المعقّد III إلى **المعقّد IV** الذي يتألف من السيتوكروم a والسيتوكروم a_3.



شكل 39-1

تحلل السكر:

يمكن تقسيم هذا السبيل الذي يجري في العصارة الخلوية إلى جزأيْن اثنين:

1 ـ في الجزء الأول تتم فسفتة أحادي السكاريد ذي الكربونات الست مرتين ويتحول الجلوكوبيرانوز إلى فركتوفورانوز. تستهلك هذه الفسفتة اثنين من جزيئات الـ ATP؛ وتُفيدُ في منع السكر من مغادرة الخلية وفي تفعيل الجزيء من أجل تفاعلات الأكسدة اللاحقة المُنتجِة للطاقة.

2 ـ يَشطُرُ التفاعلُ الأولُ من الجزء الثاني السكرَ سداسي الكربون إلى اثنين من السكريات التريوزية المفسفتة. وفي حالة التوازن يكون 95٪ منهما على شكل فسفات ثنائي هيدروكسي الأسيتون الذي يتحول بسرعة إلى مصاوغه الجليسرألدهيد-3- فسفات الذي يؤكسد بدوره إلى 1.3- ثنائي فسفوَجليسرات. ويمكن الاستنتاج هنا أنّ النصف الثاني من هذا السبيل يحدث مَرّتَين مقابل كل جزيء من الجلوكوز الذي يستقلب.

الفسفتة على مستوى الركيزة:

هناك تفاعلان في سبيل تحلل السكر تحدث عندهما فسفتة ADP إلى ATP هما تحول 1.3- ثنائي فسفوجليسرات إلى 3-فسفوجليسرات وتحول الفسفوإينول بيروڤات إلى بيروڤات.

يمثّل هذان التفاعلان الفسفتة على مستوى الركيزة التي تُعرف على أنها تشكيل ATP بنقل مجموعة الفسفات من الركيزة. يتشكل جزيء 1.3- ثنائي فسفوجليسرات من تقارن تفاعل ماص للطاقة (فسفتة الكربوكسيلات) مع تفاعل مُطْلق للطاقة (أكسدة الألدهيد؛ جليسرألدهيد-3- فسفات في هذه الحالة)؛ أما الجزيء الثاني عالي الطاقة ـ الفسفوإينول بيروڤات ـ فإنه يولّد طاقة طافية لفسفتة ADP عند تحوله إلى الشكل الإينولي من البيروڤات الذي يتحول إلى البيروڤات. إذن، يُنتج النصف الثاني من سبيل تحلل السكر أربعة جزيئات ATP بينما يستهلك نصفُه الأول جزيئان من ATP. والتفاعل التالي يلخص ذلك:



$$\text{Glucose} + 2\text{Pi} + 2\text{ADP} + 2\text{NAD}^+ \longrightarrow 2\text{Pyruvate} + 2H_2O + 2\text{ATP} + 2\text{NADH} + 2H^+$$

هناك نقطتان يجب ملاحظتهما فيما يتعلق بسبيل تحلل السكر:

1 ـ كل التفاعلات المذكورة أعلاه عَكوسة ما عدا تلك التي تُحفِّزها إنزيمات الهكسوكيناز والفسفوفركتوكيناز وكيناز البيروڤات.

2 ـ لا يحتاج سبيل تحلل السكر إلى الأكسجين ليعمل، مما يعني أنه في الأنسجة التي تنخفض فيها كمية الأكسجين (مثل العضلات خلال عملها) أو ذات التغذية الدموية القليلة (كقرنية العين) أو التي لا يمكن حدوث الاستقلاب الأكسدي فيها (مثل الكريات الحمراء التي لا تحوي متقدرات)، يمكنَ لهذه الأنسجة كلها أن تستمر في إنتاج ATP من مصادر الطاقة. وفي حالة التنفس اللاهوائي ـ أي في غياب الأكسجين ـ تختزل البيروڤات إلى لاكتات. ويعمل هذا التفاعل على أكسدة التميم ثنائي نوكليوتيد النيكوتيناميد والأدينين المختزل (NADH) الذي يعاود المشاركة في التفاعل المُحفَّز بنازعة هيدروجين الجليسرألدهيد -3- فسفات حيث يعاد اختزاله هناك.

إدخال الجالاكتوز والفركتوز في سبيل تحلل السكر:

هذان السكران هما أيضاً من النواتج النهائية لهضم السكريات ويدخلان في سبيل تحلل السكر (الشكل 39-1، الصندوقان 1 و 3). يمكن تحويل الفركتوز إلى فركتوز-6- فسفات أيضاً بالهكسوكيناز، لكن ألفة هذا الإنزيم تجاه الفركتوز أقل بكثير منها تجاه الجلوكوز.

استحداث السكر:

في حالات الاستتباب، تؤخذ من الغذاء كمية من الجلوكوز كافية لتغذية أعضاء كالدماغ وخلايا كالكريات الحمراء يشكل الجلوكوز وقودها الرئيسي. أما في الحالات التي ينقص فيها المدخول الغذائي فيمكن تشكيل الجلوكوز من طلائع غير سكرية. يدعى هذا السبيل باسم استحداث السكر ويجري في الاتجاه المعاكس لتحلل السكر (أي من البيروڤات إلى الجلوكوز).

يجري استحداث السكر بشكل رئيسي في الكبد وبشكل أقل بكثير في قشرة الكلية. يمكن لبعض الأحماض الأمينية أن تدخل هذا السبيل من خلال تحولها إلى **الأوكسالوأسيتات أو البيروڤات** بحسب بنيتها الأساسية. أما من نواتج هضم الشحميات فيدخل **الجليسرول** فقط إلى هذا السبيل من خلال تحوله إلى فسفات ثنائي هيدروكسي الأسيتون ثم إلى الجلوكوز. كما يستخدَم أيضاً اللاكتات في هذا السبيل بعد تحوله إلى البيروڤات.

سبيل استحداث السكر:

بالرغم من تَشَكل الجلوكوز من البيروڤات فسبيل استحداث السكر ليس مجرد عكس بسيط لتفاعلات تحلل السكر. هناك ثلاثة تفاعلات في تحلل السكر غير عكوسة وينبغي تجاوزها أو تحفيزها بإنزيمات أخرى. هذه التفاعلات تُحفزها **الهكسوكيناز والفسفوفركتوكيناز وكيناز البيروڤات**.

التغير الإجمالي في الطاقة الحرة لسبيل استحداث السكر موجب وتستقلب فيه 4 جزيئات ATP وجزيئي GTP لتغذيته بالطاقة.

يجري التفاعل المحفز بإنزيم كربوكسيلاز البيروڤات في مطرس المتقدرات، أما تفاعلات سبيل استحداث السكر الأخرى فتجري في العصارة الخلوية. والأوكسالوأسيتات ليس له حامل ينقلُه خارج المتقدرات مما يستدعي اختزاله إلى المالات بإنزيم نازعة هيدروجين المالات المرتبط بالـ NADH– والمالات له ناقل خاص يحمله إلى العصارة الخلوية؛ حيث تعاد أكسدته هناك إلى الأوكسالوأسيتات الذي يدخل ثانية سبيل استحداث السكر. وتحتاج الخلية إلى أربعة جزيئات ATP وجزيئي GTP لتحول جزيئَيْن من البيروڤات إلى جزيء واحد من الجلوكوز.

الإنزيمات التنظيمية لسبيل تحلل السكر واستحداثه:

يعتبر تحلل السكر أحد سبل الاستقلاب المركزية لأنه يؤمن ركائز لكل من إنتاج الطاقة والتخليق الحيوي. وهذا يعني إنه لأمر حيوي أن يتم تنظيم هذا السبيل مع سبيل استحداث السكر لمنع ضياع جزيئات الوقود أو الإنتاج الزائد لطلائع الجزيئات الكبروية.

ستجد في الشكل 39-1 عرضاً للخطوة الرئيسية التي تتحكم في سبيلي استحداث السكر وتحلله. يعمل ATP على مواضع تنظيمية بآليّة تفارغية فيمنع بذلك زيادة إنتاج الطاقة عندما ترتفع نسبة ATP إلى AMP. ويعزز السيترات عمل ATP مانعاً التشكيل الزائد للهياكل الكربونية المُعدة للتخليق الحيوي. كما يعمل المركب 2.6- ثنائي فسفات الفركتوز على تنشيط تحلل السكر عندما ترتفع مستويات الفركتوز-6-َ فسفات.

هناك أيضاً إنزيمان آخران يلعبان دوراً أقل في تنظيم تحلل السكر وهما الهكسوكيناز وكيناز البيروڤات. يتثبط الأول بالجلوكوز-6-فسفات، لكن عندما ترتفع مستويات الجلوكوز في الكبد فوق حد معين يقوم إنزيم آخر بتحفيز ذات التفاعل وهو الجلوكوكيناز الذي تزيد قيمة K_m الخاصة به عن تلك الخاصة بالهكسوكيناز. أما تفاعل كيناز البيروڤات فينتج عنه البيروڤات الذي يمكن استخدامه لبناء جزيئات أخرى أو لإنتاج الطاقة بتحويله إلى أسيتيل التميم A. توجد كيناز البيروڤات في ثلاثة أشكال هي L (في الكبد بشكل رئيسي) وM (في العضل) وA (في بقية الأنسجة). ويتثبط الشكل L تفارغياً بوساطة ATP، مما يسمح بإبطاء إنتاج الطاقة عندما ترتفع مستويات ATP.

دورة حمض السيتريك والنواقل المتقدرية

العصارة الخلوية
المتقدرة
NADH + H⁺ NAD⁺
جليسرول -3- فسفات
نازعة هيدروجين الجليسرول -3- فسفات
فسفات ثنائي هيدروكسي الأسيتون
FAD
$FADH_2$
بيروڤات
P
NAD⁺ NADH + H⁺
CoASH CO_2
نازعة هيدروجين البيروڤات
أسيتيل التميم A
CoASH
CoA
H_2O
مُخَلِّقةُ السيترات
سيترات
أكونيتاز
الأكونيتات المقرون
إيزوسيترات
NAD⁺
نازعة هيدروجين الإيزوسيترات
NADH + H⁺
CO_2
α كيتوجلوتارات
أوكسالوأسيتات
أسبارتات
G/A
أسبارتات
أسبارتات ناقلة أمين
NADH + H⁺
NAD⁺
نازعة هيدروجين المالات
CoASH
NAD⁺
نازعة هيدروجين α كيتوجلوتارات
NADH + H⁺
CO_2
أوكسالوأسيتات
NADH + H⁺
NAD⁺
مالات
D
مالات
سكسينيل التميم A
GDP + Pi
GTP
مُخَلِّقةُ سكسينيل التميم A (سكسينات ثيوكيناز)
CoASH
H_2O
فوماراز
أدينيلوسكسينات
فومارات
D
فومارات
$FADH_2$ FAD
سكسينات
نازعة هيدروجين السكسينات
Pi
GDP
مُخَلِّقة
GTP
AMP
AMP
IMP
AMP
نازعة أمين الأدينيلات
أسبارتات
دورة نوكليوتيدات البورين
GDP GTP ADP ATP
T T
GDP GTP ADP ATP

D: ناقل الأحماض ثنائية الكربوكسيل
G/A: ناقل الجلوتامات/أسبارتات
P: ناقل البيروڤات
T: ترانسلوكاز (المُزَفية)

شكل 40-1

مقدمة :

دورة حمض السيتريك هي سلسلة من التفاعلات التي تجري في مطرس المتقدرات، والتي تكمل أكسدة السكريات والأحماض الدهنية وهياكل الأحماض الأمينية، وإذ تقوم بذلك فهي تختزل التمائم الناقلة للإلكترونات التي تغذي سلسلة الخَزْلدة (السلسلة التنفسية). يُنقَل البيروڤات من العُصارة الخلوية إلى المتقدرات؛ حيث يتحول هناك إلى أسيتيل التميم A الذي يدخل دورة حمض السيتريك بتكاثفه مع الأوكسالوأسيتات مشكلا السيترات. وتتضمن التفاعلات اللاحقة من الدورة سلسلة من التعديلات على الهيكل الكربوني تنتهي بإعادة تشكيل الأوكسالوأسيتات. ويمكن إجمال اللفّة الواحدة من دورة حمض السيتريك بالتفاعل التالي:

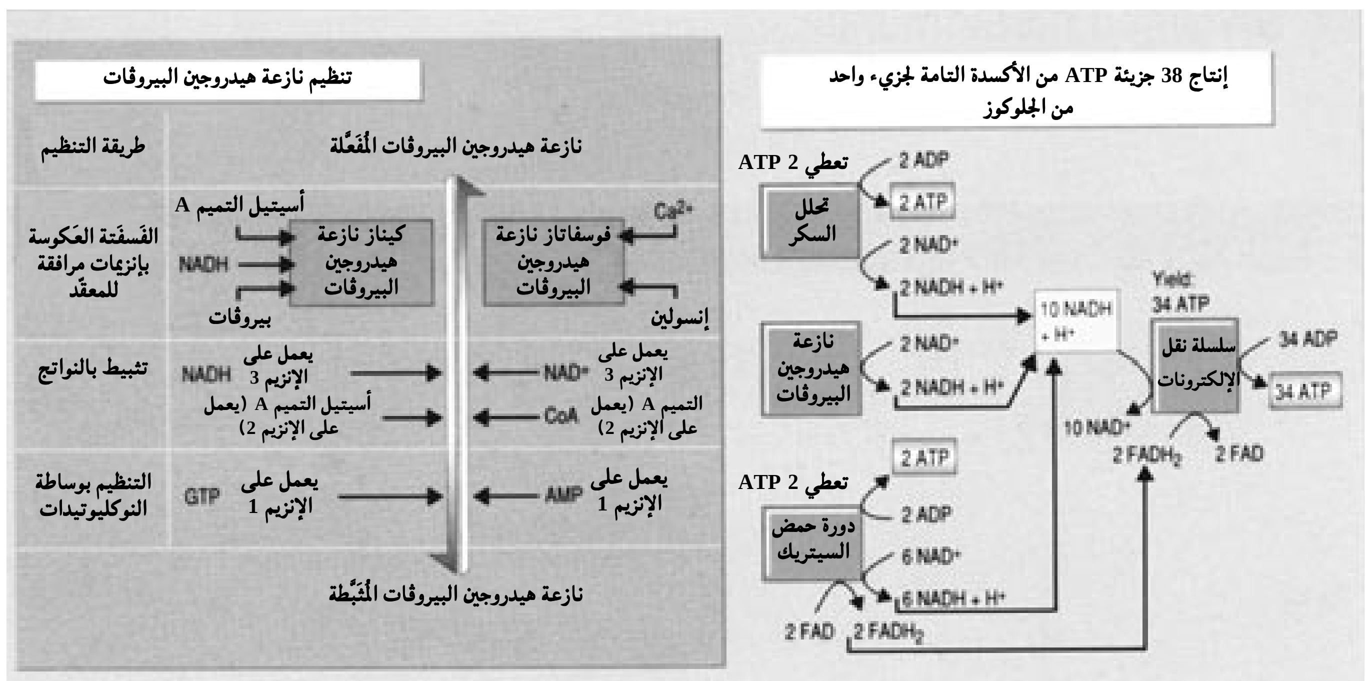
$$3NAD^+ + FAD + \text{acetyl CoA} + GDP + 2H_2O + Pi \longrightarrow 3NADH + 2CO_2 + FADH_2 + CoA + GTP + 2H^+$$

النواتج وعلم قياس اتحاد العناصر (رياضيات الكيمياء "Stoichiometry")

لا بد من ملاحظة عدد من النقاط الهامة فيما يتعلق بنواتج دورة حمض السيتريك وقياس اتحاد العناصر الخاص بها:

1 ـ توجد أربعة تفاعلات نزعٍ هيدروجين في كل دورة ينجم عنها اختزال ثلاثة جزيئات من التميم NAD^+ وجزيء واحد من التميم FAD. وتوجد نواقل الإلكترونات هذه بكمّيات محدودة في المتقدرات، ولا بد من إعادة أكسدتها في سلسلة نقل الإلكترونات لتستمر دورة حمض السيتريك. ويُستَنتَج من ذلك أن **هذه الدورة لا تعمل إلا في ظل الظروف الهوائية، أي بوجود الأكسجين**.

2 ـ تدخل إلى الدورة ذرتا كربون على شكل أسيتيل التميم A وتغادرها ذرتان غيرهما على شكل CO_2. إن تفاعلات نزع الكربوكسيل هي تلك التي



تحفِّزُها نازعَتَا الهيدروجين ألفا كيتوجلوتارات والإيزوسيترات.

3 ـ يستهلك كل من التفاعلين المحفزين بمخلقة السيترات والفوماراز جزيئاً من الماء.

4 ـ يتشكلُ جزيء GTP من GDP وPi في التفَاعل الذي تحفزه مخلقة سكسينيل التميم A (سكسينات ثيوكيناز).

إنزيمات دورة حمض السيتريك والتّحكم بها :

دورة حمض السيتريك أساسية في عملية **توليد الطاقة،** لكنها تشارك أيضاً في عمليات استقلابية أساسية أخرى مثل **استحداث السكر واستقلاب الأحماض الأمينيّة وتكوّن الشحوم**. ولذلك فإنه من المهم التحكم بدقة بهذه الدورة بحيث لاً تنتج المزيدً من طلائع التخليق الحيوي أو تستهلك ركائز أكثرَ مما هو ضروري فعلا. ويتم التحكم بهذه الدورة من خلال أربعة إنزيمات فيها هي معقد نازعة هيدروجين البيروفات ومخلقة السيترات ونازعتا الهيدروجين ألفا كيتوجلوتارات والإيزوسيترات

1 ـ التَّحول غير العكوس للبيروفات إلى أسيتيل التميم A بمعقد نازعة هيدروجين البيروفات ليس جزءاً من دورة حمض السيتريك لكنه ضروري لقيامها بعملها. يتألف المعقد من ثلاثة إنزيمات:

(أ) نازعة هيدروجين البيروفات (E_1) التي تنزع كربوكسيل البيروفات أكسديّاً.

(ب) ناقلة أسيتيل ثنائي هيدرو حمض الشحماني (Dihydrolipoate; E_2) التي تنقل الأسيتيل إلى التميم A.

(جـ) نازعة هيدروجين ثنائي هيدرو حمض الشحماني (E_3) التي تعيد توليد الليبوميد.

2 ـ تتحكم مخلقة السيترات بدخول أسيتيل التميم A إلى الدورة، ويثبطها ATP تفارغيا.

3 ـ تحفز نازعة هيدروجين الإيزوسيترات تحوله إلى ألفا ـ كيتوجلوتارات. ينشط الإنزيم تفارغيا بوساطة ADP ويثبط تنافسياً بوساطة NADH الذي يستطيعَ إزاحة NAD^+.

4 ـ تحفز نازعة هيدروجين الألفا كيتوجلوتارات تحوله إلى سكسينيل التميم A. يوجد الإنزيم على شكل معقد يشبه معقد نازعة هيدروجين البيروفات من حيث أنه يتألف من ثلاثة إنزيمات ويشترك معه في الخصائص أيضاً؛ بحيث يتم تنظيم فعاليته بالنواتج وبمستويات النوَكليوتيدات المفسفتة في الخلية.

تحويلة (Shunt) الجليسرول-3-فسفات وتحويلة المالات/الأسبارتات :

ينجم عن تفاعل تحلل السكر الذي يؤكسد الجليسرألدهيد -3- فسفات إلى 1.3- ثنائي فسفوجليسرات اختزال NAD^+ إلى NADH. وكمية هذا التميم الناقل للإلكترونات محدودة في العصارة الخلوية مما يستلزم إعادة أكسدته ليستمر جريان سبيل تحلل السكر.

تتم أكسدة NADH في المتقدرات. وبما أن هذا التميم لا يستطيع عبور الغشاء المتقدري الداخلي، فقد تطورت جملتان تعملان على تحقيق أكسدة NADH المتولِّد في العصارة الخلوية ضمن المتقدرات:

1 ـ **تحويلة الجليسرول-3- فسفات** التي تتم فيها أكسدة NADH في العصارة الخلوية بنازعة هيدروجين تختزل فسفات ثنائي هيدروكسي الأسيتون إلى الجليسرول -3- فسفات. وهناك نازعة هيدروجين متقدرية تعمل في الاتجاه المعاكس لكنها تَختزل FAD بدلاً من NAD^+.

2 ـ أما في **تحويلة المالات/الأسبارتات** فيؤكسد NADH من خلال تحول الأوكسالوأسيتات إلى مالات الذي يعبر الغشاء الداخلي للمتقدرات ليؤكسد هناك إلى أوكسالوأسيتات. يخضع المركب الأخير لتفاعل نقل الأمين ليتحول إلى الأسبارتات الذي يعود إلى العصارة الخلوية.

دورة نوكليوتيدات البورين :

وتستخدم لتزويد دورة حمض السيتريك بالفومارات عندما يتجاوز توافر (Availability) أسيتيل التميم A توافر الأوكسالوأسيتات. ويحدث عدم التوازن هذا عموماً في العضلات الهيكليّة خلال التمارين الرياضيّة؛ حيث تكون دورة نوكليوتيدات البورين ضرورية لاستمرار عمل دورة حمض السيتريك.

تخليق الجليكوجين وتَدَرُّكُه

تخليق الجليكوجين

حُبَيْبة الجليكوجين

الإنزيم المُفَرِّع

الصندوق 1
تنشيط تحلل الجليكوجين

جلوكاجون أو أدرينالين
مُحَلِّقَةُ الأدينيلات الفعّالة
ATP → cAMP
كيناز البروتين الفعّالة
فسفتة

عاطلة مُخَلِّقَة فعّالة

النهاية غير المُختَزِلة من السلسلة
النهاية المُختَزِلة من السلسلة
مجموعة فسفات

الصندوق 2
تنشيط تَكوّن الجليكوجين

إنسولين أو نقص AMP
نزع الفسفات
المُثَبِّطُ 1 العاطل
فسفاتاز البروتين 1 الفعّالة
نزع الفسفات

تَدَرُّكُ الجليكوجين

جلوكوز
جلوكوز -6- فسفاتاز
جلوكوز -6- فسفات
فسفوجليسروموتاز
جلوكوز -1- فسفات
جلوكوز
α 1,6- جلوكوزيداز
ناقلة
جلوكوز -1- فسفات
Pi

الصندوق 1
تنشيط تحلل الجليكوجين

جلوكاجون أو أدرينالين
مُحَلِّقَةُ الأدينيلات الفعّالة
ATP → cAMP
كيناز البروتين الفعّالة
فسفتة
مُحَلِّقَةُ الأدينيلات الفعّالة
↑ [Ca²⁺]
تقلّص عضليّ
فسفتة

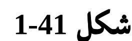
عاطلة فسفوريلاز فعّالة

الصندوق 2
تنشيط تَكوّن الجليكوجين

إنسولين أو نقص AMP
نزع الفسفات
المُثَبِّطُ 1 العاطل
فسفاتاز البروتين 1 الفعّالة
نزع الفسفات

حُبَيْبة الجليكوجين

NR النهاية غير المُختَزِلة من السلسلة
R النهاية المُختَزِلة من السلسلة
P مجموعة فسفات



شكل 1-41

مقدمة :

الجليكوجين هو الشكل الذي يحزن فيه الجلوكوز. ويتألف من الكثير من ثمالات الجلوكوز المرتبطة بروابط ألفا جلوكوزيدية 1,4 (راجع الفصل 36) مع وجود روابط ألفا جلوكوزيدية 1,6 عند نقاط التفرع. ويوجد الجليكوجين في العصارة الخلوية على شكل حبيبات يتراوح حجمها بين 10 و40 نانومتراً وتحتوي على الإنزيمات المساهمة في استقلاب الجليكوجين. المصادر الرئيسية للجليكوجين في الجسم هي الكبد (100 جرام بعد الوجبات) والعضلات الهيكلية (حتى 300 جرام بعد الوجبات) مع وجود كميات معقولة في خلايا كل من الأمعاء والكليتين والدماغ.

تَحلّل الجليكوجين :

1 ـ تحفز الفسفوريلاز نزع ثمالة جلوكوز من خلال فسرلة (Phosphorylysis) إحدى الروابط الجليكوزيدية ألفا 1,4. ويتطلب عمل هذه الفسفوريلاز وجود التميم فسفات البيريدوكسال الذي يعملُ كحفاز حمضَي ـ قاعدي.
2 ـ تتوقف الفسفوريلازُ عن كسر الروابط الجليكوزيدية عندما يصبح طول السلسلة أربع ثمالات بعد نقطة التفرع لتتدخل الناقلة وتنقل الثمالات الثلاث الخارجيّة إلى فرع آخر من جزيَء الجليكوجين.
3 ـ تُشطَرُ الرابطةُ الجلَيكوزيدية ألفا 1,6 المشَكلة لنقطة التفرع بوساطة إنزيم ألفا 1,6 جلوكوزيداز.
4 ـ تُحَوِّلُ الفسفوجلوكوموتاز الجلوكوز-1-فسفات إلى جلوكوز-6- فسفات (الذي يمكن أن يدخل تحلل السكر) عبر تشكل المستقلب الوسيط 1,6 ثنائي فسفات الجلوكوز. ويختلف مصير الجلوكوز-6- فسفات بحسب العضو، ففي الكبد والمعى والكلية يمكن لإنزيم الجلوكوز-6- فسفاتاز أن ينزع مجموعة الفسفات منه ليتشكل الجلوكوز الحر ويعبر إلى الدوران الدموي؛ أما في أنسجة العضل الهيكلي والدماغ فيغيب هذا الإنزيم ولا يستطيع الجلوكوز-6- فسفات مغادرة الخلية.

تَخليق الجليكوجين (Glycogen synthesis) :

يختلف سبيل تخليق الجليكوجين (تكون الجليكوجين Glycogenesis) عن تحلله:
1 ـ لإضافتها إلى إحدى سلاسل جزيء الجليكوجين، يجب أن تكون ثمالة الجلوكوز بالشكل المنشط: جلوكوز ـ ثنائي فسفات اليوريدين (UDP-glucose):

جلوكوز-1- فسفات + UTP ⟵ جلوكوز – UDP + بيروفسفات

ويتحفز هذا التفاعل بإنزيم بيروفسفوريلاز الجلوكوز–UDP، ويتجه نحو تشكيل الجلوكوز ـ ثنائي فسفات اليوريدين من خلال حلمهة البيروفسفات إلى الفسفات اللاعضوية (الأورثوفسفات) بإنزيم البيروفسفاتاز
2 ـ تحفز مخلقة الجليكوجين إضافة الجلوكوز من الجلوكوز– UDP إلى النهاية غير المختزلة من إحدى سلاسل الجليكوجين مشكلة الرابطة الجليكوزيدية مع الكربون الرابع ومحررة UDP. ويمكن لهذه المُخَلِّقة أن تضيف الجلوكوز إلى السلاسل المؤلفة من خمس ثمالات فأكثر؛ أما السلاسل الأصغر فتكون مرتبطة بالبروتينات وتدعى المشارع (Primers).
3 ـ عندما يصل طول السلسلة إلى أكثر من 11 ثمالة يقوم الإنزيم المفرع (Branching enzyme) بنقل كتلة من سبع ثمالات إلى موضع داخلي في الجزيء مشكلاً فرعاً جديداً. ولا بد أن تبتعد نقطة التفرع الجديدة بمقدار أربع ثمالات على الأقل عن نقاطَ التفرع الموجودة مسبقاً.

التحكم باستقلاب الجليكوجين :

إنَّ تخليقَ الجليكوجين وتحلّله يعتبران من أهم العوامل التي تحدد توافر الجلوكوز لإنتاج الطاقة في الجسم. فعندما يكون هناك زيادة في السكريات في الجسم (بعد الوجبة مثلاً) يكون من المهم تخزين الجلوكوز لاستخدامه لاحقاً. وفي مثل هذه الظروف يفرز **الإنسولين** من البنكرياس ليُحَرِّضَ تشكيلَ الجليكوجين.

ومن ناحية أخرى، إذا كان لا بد من تزويد الجلوكوز غير المتوافر من الغذاء يتحلل الجليكوجين ليعطي الجلوكوز-6- فسفات الذي يمكن إدخاله مباشرة إلى سبيل تحلل السكر أو أنه يتحول إلى جلوكوز حر يعبر إلى الدوران الدموي ليؤخذ من قبل الأنسجة التي تحتاجه. عندما يكون تركيز الجلوكوز منخفضاً في الدم يفرز **الجلوكاجون** من البنكرياس، أما في حالات الكرب (أو الشدة "Stress") أو الإثارة فيفرز الأدرينالين من الغدد الكظرية؛ وكلا الهرمونين يُنشّطان تحلل الجليكوجين. (لاحظ أنَّه لا توجد مستقبلات للجلوكاجون في العضلات).

يعمل كل من الأدرينالين والجلوكاجون من خلال **آلية الشلال** (Cascade) الذي يتم فيه تضخيم الإشعار الأول المحمول بالهرمون مرات عديدة بينما يتم انتقاله إلى إنزيمات استقلاب الجليكوجين. والإشعارات الهرمونية ذات فعالية مضاعفة لاستخدام الفسفتَة العكوسة في التحكمَ بفعاليّة الإنزيمات. وهكذا، وعلى سبيل المثال، عندما يحتاج الجسم للجلوكوز تُفَسْفَتُ إنزيمات تحلل الجليكوجين وتصنيعه فتتفعّلُ الأولى وتثبط الثانية.

التحكّم بفعاليّة الإنزيمات بوساطة الفَسْفَتَة (Phosphorylation):

يمكن لإنزيم **الفسفوريلاز** أن يوجد في العضلات بأحد شكلين (a أو b) بحسب فسفتة ثمالة سيرين خاصة: **الفسفوريلاز a** مفسفتة وعادة ما تكون فعالة دائما، أما **الفسفوريلاز b** فهي غير مُفَسفتة وعادة ما تكون عاطلة. وهذان الشكلان قابلان للتحول فيما بينهما من خلال عمل إنزيمي كيناز الفسفوريلاز والفسفاتاز–1 اللذين يتحكمان أيضا بفعالية مخلقة الجليكوجين. وكيناز الفسفوريلاز والفسفاتاز–1 بدورهما يخضعان للتحكم بالفسفتة العَكوسة. وتعدل فعالية الفسفاتاز– 1 ببروتين يدعى المثبط–1َ الذي عندما يتعرض للفسفتة (بكيناز البروتين المعتمدة على cAMP مثلا) يثبط فعاليتها. وعندما ينقص مستوى cAMP أو عندما يعمل الإنسولين فإن المثبط–1 يصبح غير مفسفت وتستأنف الفسفاتاز–1 فعاليتها. وعندما ترتفع مستويات الجلوكوز تنقص فعالية الفسفوريلاز قبل أن تزداد فعالية مخلقة الجليكوجين، وفيما يلي تفسير لذلك:
1 ـ يدخلُ الجلوكوز إلى الخلية ويرتبط إلى جزء الفسفوريلاز من معقّد الفسفوريلاز - a فسفاتاز–1.
2 ـ تقوم الفسفاتاز–1 بنزع الفسفات من الفسفوريلاز a فتحولها إلى الفسفوريلاز b غير الفعالة.
3 ـ تتفارق الفسفوريلاز b عن الفسفاتاز–1.
4 ـ تقوم الفسفاتاز–1 بنزع الفسفات من مخلقة الجليكوجين b فتحولها إلى مخلقة الجليكوجين a الفعّالة.

الفيزيولوجية المرضية :

داء **فون جيركه** هو عوز في إنزيم الجلوكوز-6- فسفاتاز في الكبد والكلية. وتؤدي الزيادة الناتجة في مستويات الجليكوجين في الأعضاء المصابة إلى ضخامتها إضافة إلى حدوث نقص سكر الدم. أما داء كوري فينجم عن عوز الإنزيم المزيل للتفرع في العضل والكبد مما يؤدي إلى تراكم الجليكوجين ذي الفروع القصيرة وإحداث أعراض الداء الأول ذاتها. وفي داء ماك آردل تغيب فسفوريلاز العضلات فيتراكم فيها الجليكوجين بكميات معتدلة فقط، لكن المريض يعاني من معص (Cramp) شديد بعد التمارين بسبب نقص الجلوكوز-6- فسفات المتوافر للأكسدة.

تخليق الأحماض الدهنية وأكسدتها

شكل 42-1

تدرك الشحميات:

تشكيل الأحماض الدهنية والجليسرول من ثلاثيات الجليسريد:

يبدأ تدرك الشحميات بحلمهة ثلاثيات الجليسريد في العصارة الخلوية إلى جليسرول وثلاثة أحماض دهنية. يتحفز هذا التفاعل بإنزيم **الليباز الحساسة للهرمونات** الذي يتنشط **بالجلوكاجون والأدرينالين والنورأدرينالين والموجِّهة القشرية (ACTH)**. وتعمل هذه الهرمونات والنواقل العصبيّة من خلال آلية شلال الأدينيلات الحلقي (cAMP) التي تقود إلى فَسفَتَة الإنزيم. أما فعل الإنسولين فيقود إلى نزع الفسفات من الإنزيم وتعطيله.

يمكن للجليسرول أن يدخل سبيل تحلل السكر بعد فَسْفَتَته إلى الجليسرول -3- فسفات الذي يتأكسد بعدها ليشكل فسفات ثنائي هيدروكسي الأسيتون.

أكسدة الأحماض الدهنيّة:

تفعل الأحماض الدهنية من خلال تشكيل رابطة ثيوإسترية بين كربوكسيل الحمض الدهني ومجموعة السلفهيدريل في التميم A. ويتحفز هذا التفاعل بإنزيم مُخَلِّقَة أسيل التميم A ويُقادُ نحو جهة الناتج بحلمهة البيروفسفات. أما إدخال الحمض الدهني لاحقاً إلى مطرس المتقدرات ومتابعة تدركها (الأكسدة البيتائيّة) فتجدها في الشكل 42-1. ويؤدي عوز الكارنيتين أو العيبُ في إنزيم الترانسلوكاز إلى تعطيل إنتاج الطاقة من أكسدة الدهون، مما يؤدي إلى حصول المعص (Cramp) العضلي خلال التمارين. والتفاعل الإجمالي لأكسدة حمض البالميتيك كمثال نموذجي هو:



$$\text{palmitoyl CoA} + 7NAD^+ + 7FAD + 7H_2O + 7CoA \longrightarrow 8\text{acetyl CoA} + 7NADH + 7H^+ + 7FADH_2$$

وهذا يعني أنَّ الأكسدة التامة لهذا الحمض الدهني ستعطي 129 جزيئاً من الـ ATP.

هناك العديد من الأحماض الدهنية التي تحتوي في سلسلتها الهيدروكربونية على روابط مضاعفة. تدعى هذه الأحماض (الأحماض اللامشبعة). ولأن إنزيمات الأكسدة البيتائية ذات نوعية فراغية فلا بد من إدخال تعديلات على هذه الأحماض اللامشبعة لأكسدتها. والتعديلات التي يخضع لها الحمض الذي يحوي رابطة مضاعفة واحدة تظهر في الصندوق 1 من الشكل 42-1، أما تلك الحاوية على أكثر من رابطة مضاعفة فتظهر التعديلات التي ستخضع لها في الصندوق 2 من الشكل ذاته.

يتحدد معدل التدرك بكل من توافر الركائز وتثبيط ناقلة الكارنيتين 1 بمالونيل التميم A وتثبيط نازعة هيدروجين هيدروكسي أسيل التميم A بالتميم NADH.

تشكيل الأجسام الكيتونيّة:

عندما يتجاوز معدل تدرك الدهون معدل تدرك السكريات تصبح كمية أسيتيل التميم القادمة من الأكسدة البيتائية أكثر من معدل تشكيل الأوكسالوأسيتات. ينجم عن ذلك تَوجه أسيتيل التميم A نحو سبيل آخر هو سبيل تشكيل الأجسام الكيتونية (الصندوق 3 من الشكل 42-1). تنتشر الأجسام الكيتونية (الأسيتوأسيتات وهيدروكسي البوتيرات) خارج الخلية وتستخدم كمصدر عام للطاقة في الجسم وخاصة في العضل القلبي وقشرة الكلية؛ حيث يعاد هناك توليد أسيتيل التميم A من الأسيتوأسيتات. ويحفز إعادة التوليد هذه إنزيمان: (1) ناقلة التميم A التي تضيف التميم A؛ (2) الثيولاز الذي يشطر الأسيتوأسيتات مضيفا مجموعة ثانية من التميم A فيتشكل جزيئان من أسيتيل التميم A.

تخليق الأحماض الدهنية:

هناك ثلاثة فروق رئيسة بين تدرك الأحماض الدهنية وتخليقها:

1 ـ يحدث التخليق في العصارة الخلوية بينما يحدث التدرك في المتقدرات.

2 ـ الإنزيمات التي تحفز التدرك منفصلة بينما تلك التي تحفز التخليق فتتجمع في سلسلة ببتيدية واحدة تدعى سينثاز الأحماض الدهنية.

3 ـ التميم المستخدم في التخليق هو NADPH بينما يستخدَم في التدرك FAD وNAD^+.

استعرضت التفاعلات الرئيسة لتخليق الأحماض الدهنية في الشكل 42-1. ويتضمن السبيل عموما الإضافة المتكررة لذرتي كربون إلى الحمض الدهني المتشكل من خلال تكاثف مالونيل التميم A (3 ذرات كربون) مع نهاية ذيل الحمض الدهني وتحرر ثاني أكسيد الكربون.

الخطوة المحددة لسبيل التخليق هي التحول غير العكوس لأسيتيل التميم A إلى مالونيل التميم A والذي تحفزه كربوكسيلاز أسيتيل التميم A. ترتبط بهذا الإنزيم مجموعة ضميمة هي البيوتين تتم إضافة الكربوكسيل إليها أولا بوحيدة كربوكسيلاز البيوتين (إحدى وحيدات الإنزيم). بعد ذلك تقوم وحيدة أخرى من الإنزيم (ناقلة الكربوكسيل) بنقل مجموعة الكربوكسيل إلى أسيتيل التميم A.

الخطوة التالية بعد تشكيل مالونيل التميم A هي تفعيل الركائز من خلال ارتباطها بمجموعة الفسفوبانتيثين على البروتين الحامل للأسيل (ACP). أما الخطوات اللاحقة فقد عرضت في الشكل 42-1، ويمكن تمثيل التفاعل الإجمالي لتخليق البالميتات كما يلي:



$$8\text{acetyl CoA} + 14NADPH + 7ATP \longrightarrow \text{palmitate} + 8CoA + 6H_2O + 14NADP^+ + 7ADP + Pi$$

سنتاز (مخلقة) الأحماض الدهنية:

وهو مثنوي تتكون كل وحيدة فيه من ثلاثة حقول (Domains):

1 ـ **الحقل الأول:** ناقلة أسيتيل التميم A وناقلة مالونيل التميم A وإنزيم تكاثف المالونيل والأسيل.

2 ـ **الحقل الثاني:** البروتين الحامل للأسيل ومختزلة بيتا كيتو أسيل ونازعة ماء (Dehydratase) هيدروكسي الأسيل ومختزلة الإينويل.

3 ـ **الحقل الثالث:** ثيوإستراز.

يترتب المثنوي بحيث يواجه الحقل الأول من أحد الإنزيمين الحقلين الثاني والثالث من الآخر. وهذا يعني أنه بالدوران حول مجموعة الفسفوبانتيثينيل يمكن للتفاعلات النشطة أن تتم على إحدى الإنزيمين أما بقية تفاعلات الدورة فتتم على الإنزيم المواجه له.

الموضع الرئيس للتحكم بتخليق الأحماض الدهنية هو كربوكسيلاز أسيتيل التميم A التي تتثبط فعاليتها بالتراكيز المرتفعة من بالميتيل التميم A وبتأثير الجلوكاجون، وتنشط بالتراكيز العالية من السيترات وبتأثير الإنسولين.

بناء ثلاثيات الجليسريد: سبيل ألفا جليسرول فسفات:

تتشكل من أسترة ثلاثة أحماض دهنية مع جزيء واحد من الجليسرول ـ ألفا ـ فسفات:

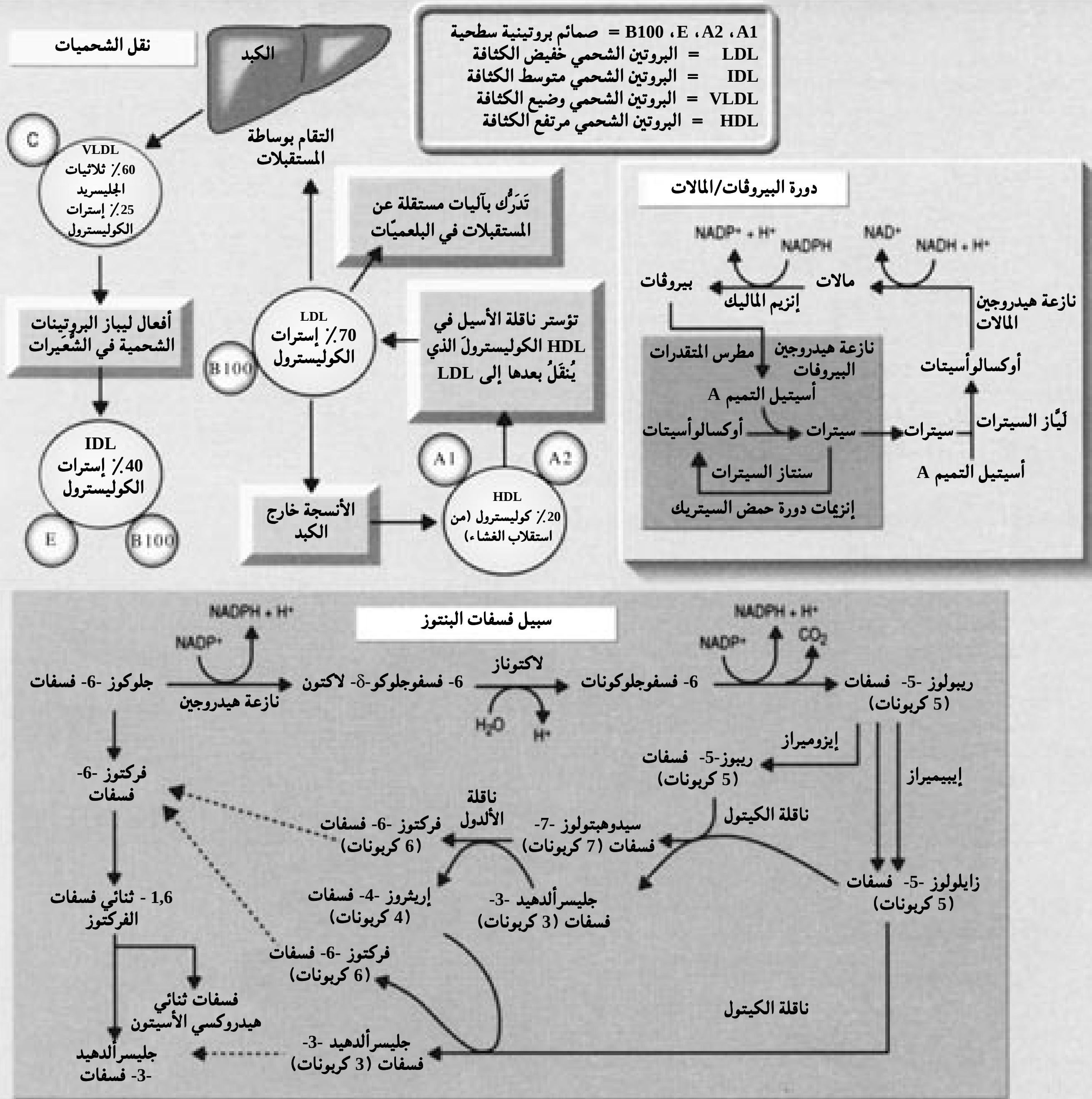
1 ـ يمكن لألفا فسفات الجليسرول أن يتشكل من فسفتة الجليسرول بكيناز الجليسرول أو بنزع هيدروجين فسفات ثنائي هيدروكسي الأسيتون بالتميم NADH.

2 ـ يتحد ألفا فسفات الجليسرول مع جزيئين من أسيل التميم A الدهني مشكلا **الفسفاتيدات** وجزيئين من التميم A.

3 ـ تنزع مجموعة الفسفات فيتشكل **ثنائي الجليسريد**.

4 ـ يتحد ثنائي الجليسريد مع جزيء ثالث من أسيل التميم A مشكلا **ثلاثي الجليسريد** وجزيئا من التميم A.

43 ـ استقلاب الشحميات (2)



شكل 43-1

سنجد في هذا الفصل عرض لكل من تكوين الطاقة المختزلة (NADPH) التي تستخدم للعمليات التخليقيّة، وحمل الشحميات في الجسم.

إنتاج NADPH من $NADP^+$:

تختلف بنية NADPH عن بنية NADH بوجود مجموعة فسفات مرتبطة بالكربون 2 فقط، لكن استخدامهما في الاستقلاب مختلف جذرياً. وكلاهما يمكن أن يؤمن طاقة مختزلة لتغذية التفاعلات من خلالَ أكسدتهما إلى $NADP^+$ و NAD^+ على الترتيب؛ لكن الطاقة المختزلة للأول تستخدم

في تفاعلات التخليق الحيوي أما تلك المشتقة من الثاني فتستخْدم في التفاعلات المُساهمة في توليد ATP.

هناك سبيلان استقلابيان مختلفان يعملان على اختزال $NADP^+$ إلى NADPH: (1) دورة البيروڤات والمالات؛ (2) سبيل فسفات البنتوز. إن 40٪ تقريباً من NADPH الذي تحتاجه الخلية في تخليق الأحماض الدهنية يأتي من دورة البيروڤات والمالات (راجع الشكل 43-1)، أما الباقي فيأتي من سبيل فسفات البنتوز.

سبيل فسفات البنتوز:

ويتألف من: (1) السبيل الأكسدي؛ (2) السبيل غير الأكسدي؛ وكلاهما يجري في العصارة الخلوية. والجزء الأكسدي هو المسؤول عن إنتاج NADPH ويتضمن التحول غير العكوس **للجلوكوز-6- فسفات** (عبر سلسلة من التفاعلات) إلى **الريبولوز-5- فسفات**. ويعتبر هذا الأخير طليعة لعدد من الجزيئات الهامة في الجسم تتضمن كلاً من الدنا (DNA) والرنا (RNA) وATP والتميم A. فإذا كان مطلوباً من الخلية تخليق هذه الجزيئات فستستخدم الريبولوز-5- فسفات لهذا الغرض، أما عندما لا يكون مطلوباً للتخليق فإنه يستخدم في **السبيل غير الأكسدي**.

السبيل غير الأكسدي هو سلسلة من التحولات العَكوسة للهياكل الكربونية ينجم عنها تشكيل جزيئين من الفركتوز -6- فسفات وجزيء من الجليسرألدهيد-3- فسفات من ثلاثة جزيئات من الريبولوز-6-فسفات. ولنتذكر هنا أن ركيزة البدء في السبيل الأكسدي ونواتج السبيل غير الأكسدي كلها مستقلبات في سبيل تحلل السكر مما يسمح باعتبار سبيل فسفات البنتوز كتحويلة من تحلل السكر.

المرحلة المحددة للجزء الأكسدي من سبيل فسفات البنتوز هي تحول الجلوكوز-6- فسفات إلى 6- فسفوجلوكولاكتون الذي تحفزه نازعة هيدروجين الجلوكوز-6- فسفات التي تتنظم فعاليتها بمستويات التميم $NADP^+$. أما الجزء غير الأكسدي فيتحكم به فقط توافر الركائز.

الفيزيولوجية المرضية لسبيل فسفات البنتوز: إن عوز نازعة هيدروجين الجلوكوز-6- فسفات في الكريات الحمراء موجود عند 11٪ من السود الأمريكيين. ويقود هذا العوز إلى نقص مستويات NADPH في الكريات الحمراء. ومن المعروف أن هذا التميم ضروري في الخلية لاختزال الجلوتاثيون المُؤكسد. والجلوتاثيون يحافظ على الحالة الاختزالية للخلية ويساهم في استقلاب السموم. إذن سوف يؤهب عوز الإنزيم الخلية للأذية التي يمكن منعها بالمستويات الكافية من الجلوتاثَيون المُختَزَل

متلازمة ڤيرنيكه ـ كورساكوف: يرتبط إنزيم الكيتولاز عادة ـ من السبيل غير الأكسدي ـ بشكل محكم بالمجموعة الضميمة بيروفسفات الثيامين. أما في هذه المتلازمة فيكون هذا الارتباط أضعفَ من الطبيعي. ويؤدي نقص الثيامين في الغذاء (في الكحوليين وسيئي التغذية مثلاً) إلى حدوث هجمة من الأعراض المميزة التي تتضمن التوهان واضطراب الوظيفة الذهنيّة.

نقلُ الشحميات في الجسم:

تنقل الشحميات في الجسم على شكل معقدات تدعى **البروتينات الشحمية**. تتألف هذه المعقدات من **قشرة** من الشحميات القطبية (الشحميات الفسفورية والكوليسترول الحر) والصمائم البروتينية ومن لب من الشحميات غير القطبية (ثلاثيات الجليسريد وإستيرات الكوليسترول). ويسهل حمل الشحميات بهذه الطريقة نقلها في الأوساط المائية ويسمح بحدوث جملة من العمليات الاستقلابيّة النوعية جداً عليها. وتتبع شحميات الغذاء التي يتم هضمها وامتصاصها السبيل الخارجي الذي يتضمن الكيلوميكرونات وبقاواتها (Remnants).

أما الشحميات التي تشكل ضمن الجسم ـ التخليق الحيوي في الكبد وتقلب الغشاء مثلاً ـ فتتبع السبيل الداخلي الذي يتضمن أنواعاً مختلفة من البروتينات الشحمية التي يمكن التفريق بينها بحسب كثافتها وواصماتها البروتينية السطحية: (1) البروتينات الشحمية وضيعة الكثافة (VLDL)؛ (2) البروتينات الشحمية متوسطة الكثافة (IDL)؛ (3) البروتينات الشحميّة خفيضة الكثافة (LDL)؛ (4) البروتينات الشحمية مرتفعة الكثافة (HDL).

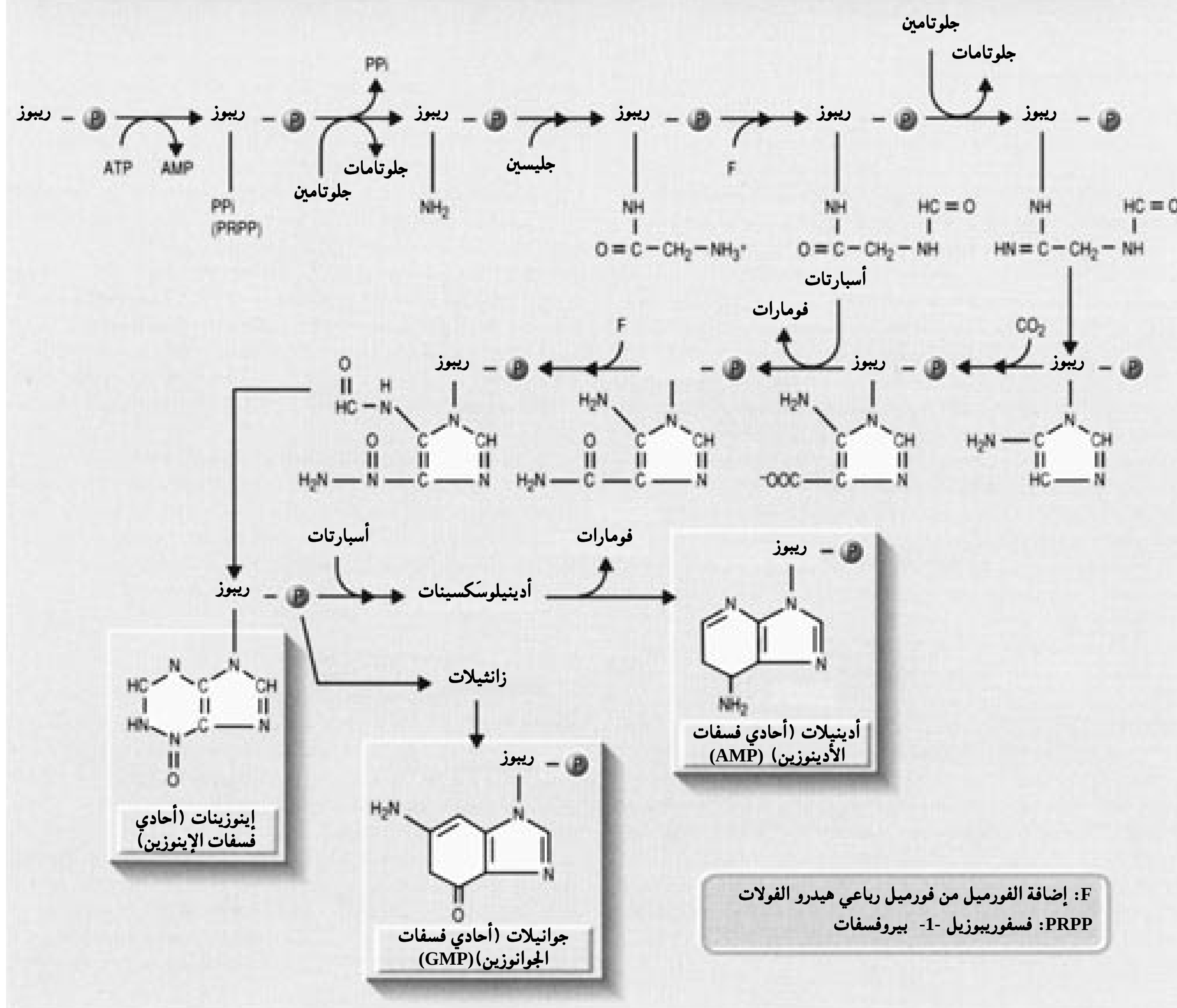
إن مرور البروتينات الشحمية وتحولاتها معروض في الشكل 43-1. فبعد خسارة البروتينات الشحمية لثلاثيات الجليسريد من لبها، يتحول VLDL إلى IDL الذي يفقد بدوره بعضاً من ثلاثيات الجليسريد لديه ليتحول إلى LDL. يطلق HDL الوليد من الكبد ليكتسب مزيداً من الشحميات من أغشية الخلايا المحيطيّة، ومهمته هي نقل إستيرات الكوليسترول إلى البروتينات الشحمية الأخرى لتستقلب لاحقاً في الكبد.

الفيزيولوجية المرضيّة لنقل الشحميات:

ينجم **فرط كوليسترول الدم العائلي (النمط الثاني «أ» "IIa")** عن عوز مستقبلات LDL كنتيجة لعدة أنواع من الطفرات (أمثلة: غياب المستقبلات؛ خلل في ارتباط اللجين بالمستقبلة؛ اضطراب في نقل المستقبلات إلى الغشاء الخلوي). وينجمُ عن هذا العوز زيادة مستويات جزيئات LDL والكوليسترول في الدم والتي يمكن أن تترسب على جدران الشرايين مسببة حدوثَ العصيدة المبكرة.

أما **فرط بروتينات الدم الشحميّة العائلي (النمط الثالث "III")** فينجم عن شذوذ في الصميم البروتيني E ويسبب زيادة محتويات الدم من جزيئات IDL وثلاثيات الجليسريد والكوليسترول.

ويبقى السبب مجهولاً في حالة **فرط ثلاثيات جليسريد الدم العائلي (النمط الرابع "IV")** التي تتسبب بزيادة مستويات VLDL وثلاثيات الجليسريد في الدم.



شكل 44-1

تساهم النوكليوتيدات في معظم العمليات الكيميائية الحيوية في الخلية؛ ومن بين الوظائف التي تلعبها هذه المركبات نذكر مساهمتها في تخزين الطاقة وإطلاقها (ATP) وربط الإشارات خارج الخلية بداخلها (cAMP) والتعامل مع المعلومات الوراثية (الدنا DNA والرنا RNA). وقد تم وصف بنية النوكليوتيدات في الفصل السادس.

بناء البورينات :

تبنى حلقة البورين من خمس طلائع هي الجليسين والجلوتامين والأسبارتات وثاني أكسيد الكربون وفورميل رباعي هيدرو الفولات. والخطوة الأولى في هذا البناء هي تشكيل 5- **فسفوريبوزيل -1- بيروفسفات (PRPP)** من **الريبوز-5- فسفات** والذي يتواسطه إنزيم يدعى: **بيروفسفوكيناز الريبوزالمُفسْفَت**.

أما الخطوة الثانية، وهي المحددة لمدى السبيل (Commited step)، فهي التشكيل غير العكوس للمركب 5- **فسفوريبوزيل أمين** من PRPP. ويحفز هذا التفاعل إنزيم **ناقلة الأميدوفسفوريبوزيل**، ويوجّه نحو الناتج من خلال حلمهة البيروفسفات.

تخليق حلقة البَيريميدين

شكل 2-44

ضبطُ تخليق حلقة البورين:

يتم هذا الضبط بشكل رئيسي عند أربعة مواضع:

1 ـ تثبيط بيروفسفوكيناز الريبوز المفسفت بوساطة AMP وأحادي فسفات الإينوزين (IMP) وGMP.
2 ـ تثبيط ناقلة الأميدوفسفوريبوزيل بوساطة AMP وIMP وGMP.
3 ـ تثبيط الإنزيم الذي يحول IMP إلى أدينيلوسكسينات بوساطة AMP.
4 ـ تثبيط الإنزيم الذي يحول IMP إلى الزانثيلات بوساطة IMP.

تفاعلات التكميل (Salvage):

الصفة العامة لتصنيع نوكليوتيدات البورين هي **تفاعلات التكميل**؛ حيث أن تدرك النوكليوتيدات يقود إلى تشكيل القواعد البورينية الحرة التي يمكن تكميلها بإضافة PRPP إليها مباشرة. والإنزيمات التي تحفز هذه التفاعلات هي ناقلة فسفوريبوزيل الأدينين التي تشكل AMP، وناقلة فسفوريبوزيل الهيبوزانثين والجوانين (HGPRTase) التي تشكل كلاً من IMP وGMP.

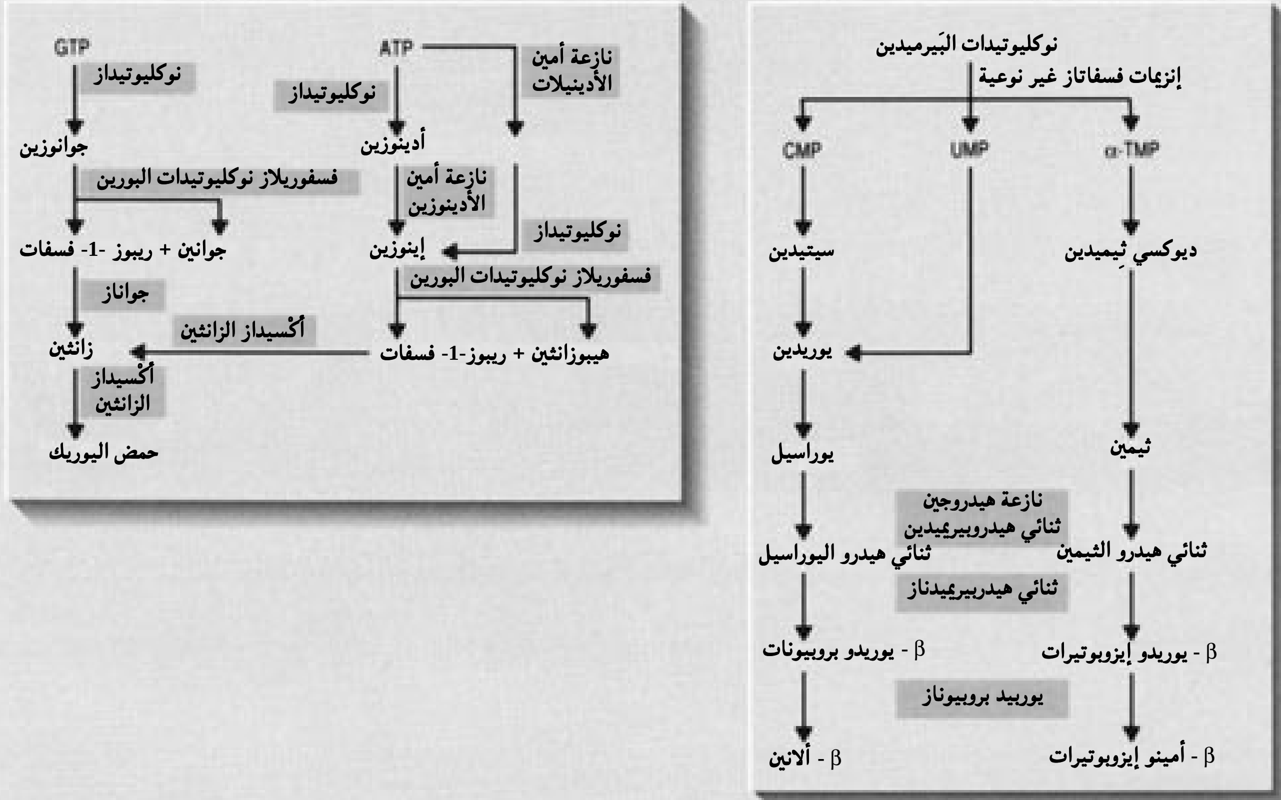
بناء البيريميدات :

يختلف تخليق البيريميدينات عن تخليق البورينات في أن حلقة البيريميدين تصنع أولاً ثم تربط بالريبوز المفسفت. ونجد هنا أن الإنزيمات الثلاثة التي تحفز تحول الجلوتامين إلى ثاني هيدرو الأوروتات (أي المخلقة وناقلة الكاربامويل وثاني هيدرو الأوروتاز) هي عبارة عن ميادين في بروتين واحد. أما الإنزيمان اللذان يحفزان تحول الأوروتات إلى أحادي فسفات اليوريدين (UMP) (الناقلة ونازعة الكربوكسيل) فهما ميدانان في بروتين واحد أيضاً.

أما الخطوة المحددة لهذا السبيل التخليقي فهي تشكيل أسبارتات الكاربامويل من الأسبارتات وفسفات الكاربامويل.

> ***ملاحظة:*** تعبير "Commited step" أو المحدد للسبيل يعني أول مرحلة غير عكوسة فيه، وغالباً ما يكون هو الموقع الذي يتم التحكم بالسبيل عنده.

والإنزيم الذي يحفز هذا التفاعل ـ أي ناقلة كاربامويل الأسبارتات ـ يتثبط بثلاثي فسفات السيتيدين (CTP) الذي يتشكل من UTP، وهو أحد النواتج النهائية لسبيل تخليق نوكليوتيدات البيريميدين.



شكل 45-1

الناتج النهائي لتدرك البورينات هو حمض اليوريك الذي يطرح في البول. أما النواتج النهائية لتدرك البيريميدينات فهي أحماض أمينية. يحفز إنزيم فسفاتاز ديوكسي اليوريدين ثلاثي الفسفات (dUTPase) التفاعل الذي يحول dUTP إلى dUMP. ولعله من المهم أن ثنائي فسفات ديوكسي اليوريدين (dUDP) غير موجود في الخلية بتراكيز كبيرة وإلا لكان أقحم في DNA. إن الإنزيمات الثلاثة التي تحفز التفاعلات الأخيرة من تدرك البيريميدينات (أي نازعة هيدروجين ثنائي هيدرو البيريميدين وثنائي هيدرو البيريميديناز واليوريدو بروبيوناز) يمكنها استقلاب اليوراسيل أو الثيمين ومستقلباتهما الوسيطة السابقة على حد سواء وبالدرجة ذاتها.

الفيزيولوجية المرضية:

عوز نازعة أمين الأدينوزين:

ويؤدي هذا العوز إلى اضطراب مناعي يعتقد أنه نتيجة لتراكم ركيزة الإنزيم الناقص والتي تثبط الإنزيمات الأخرى المساهمة في تخليق النوكليوتيدات. وبشكل مشابه يقود عوز فسفوريلاز نوكليوتيدات البورين إلى خلل مناعي أيضاً.

النقرس (Gout):

وينجم عن ترسب بلورات حمض اليوريك في المفاصل (محدثاً ألماً والتهاباً شديدين) كنتيجة لزيادة مستويات حمض اليوريك في الدم. وهو غالباً ما ينجم عن شذوذ استقلابي يؤدي إلى زيادة إنتاج نوكليوتيدات البورين.

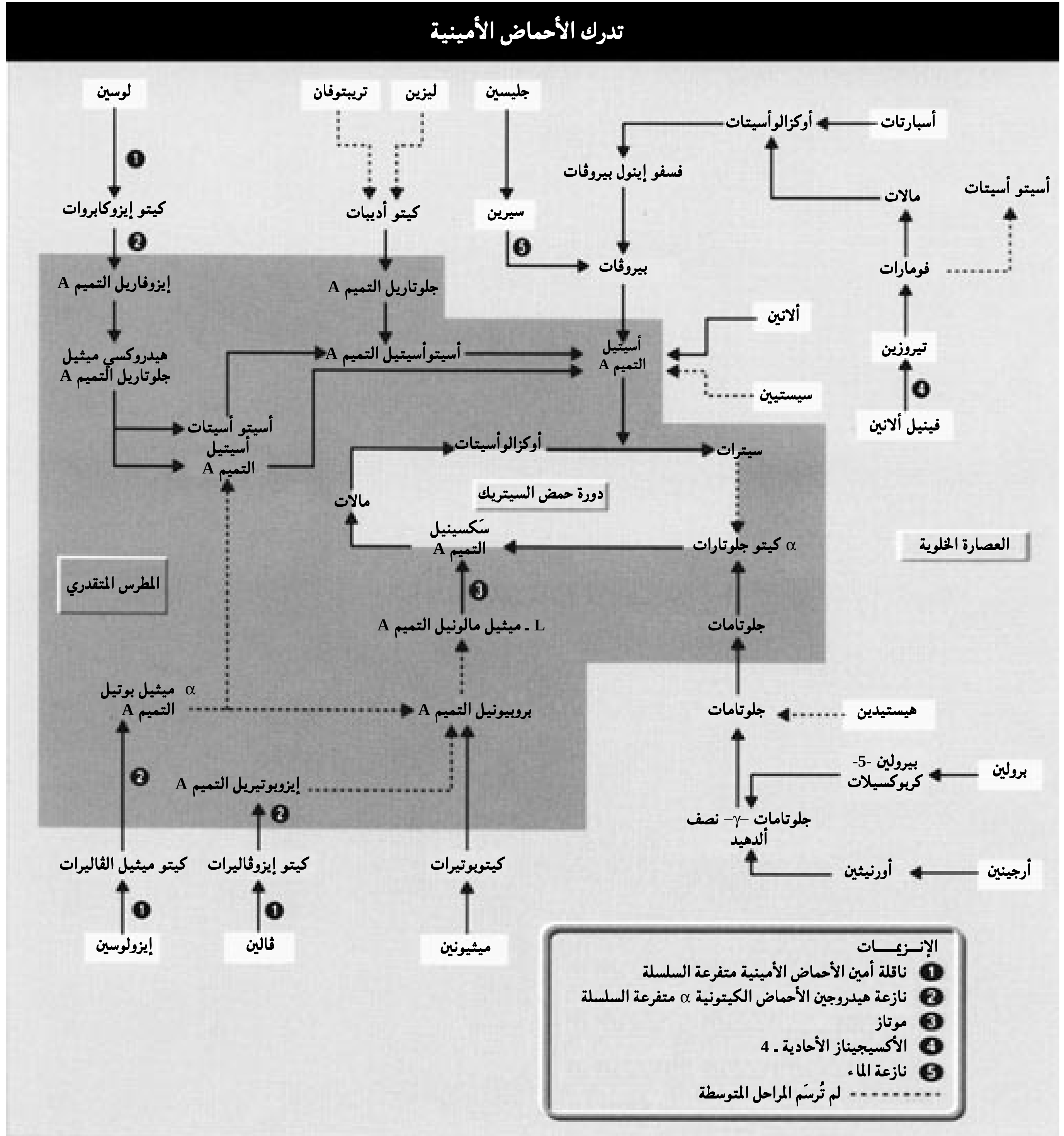
وقد يترسب حمض اليوريك ليشكل بلورات يورات الصوديوم التي تترسب في المفاصل وكذلك في الكليتين مسببة ألماً وخللاً في الوظيفة الكلوية.

الأساس الكيميائي الحيوي لمعظم حالات النقرس الأولي غير معروف لكن الحالة تترافق مع زيادة إنتاج حمض اليوريك أو نقص إطراحه أو كليهما. وفي حالات نادرة ينجم النقرس البدئي من عيوب إنزيمية نوعية:

1 ـ إنزيم مخلقة (سنتاز) PRPP غير الحساس للتثبيط الراجع بوساطة GDP أو ADP.

2 ـ العوز الجزئي لإنزيم HGPRTase: ويؤدي إلى نقص تفاعلات التكميل وتراكم PRPP الذي يؤدي إلى زيادة فعالية ناقلة أميد PRPP.

يمكن تحسين حالة مريض النقرس بعلاجه بدواء الألوبيرينول الذي يستقلب بإنزيم أكسيداز الزانثين إلى الأللوزانثين الذي لا يترك المقر الفعال للإنزيم وبالتالي يقوم بتثبيطه.



شكل 46-1

مقدمة:

لا تخزن الأحماض الأمينية التي لا تستخدم في تخليق البروتينات داخل الجسم، كما أنها لا تطرح، بل تستقلب إلى مستقلبات وسيطة يمكن أكسدتها تماماً لتأمين الطاقة أو أنها تتحول إلى جلوكوز أو أحماض دهنية أو أجسام كيتونية. ويحدث ذلك عموماً في الكبد.

ويمكن تقسيم سبيل تدرك معظم الأحماض الأمينية إلى طورين منفصلين:

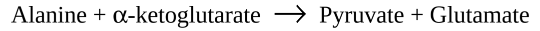
1 ـ نزع المجموعة الأمينية وتحويلها إلى اليوريا (دورة كريبس ـ هنسلايت أو دورة البولة).

2 ـ تحول الهيكل الكربوني الباقي إلى البيروڤات، وهو أحد مستقلبات دورة حمض السيتريك، أو إلى أسيتيل التميم A أو أسيتوأسيتيل التميم A.

نزع المجموعة الأمينية وتشكيل اليوريا (UREA) :

نزع أمين الأحماض الأمينية:

يتم نزع المجموعة الأمينية ألفا من معظم الأحماض الأمينية بوساطة تفاعل نقل الأمين (Transamination) الذي تحفزه ناقلات الأمين المتخصصة ويتضمن نقل مجموعة الأمين إلى الألفاكيتوجلوتارات لتشكيل الجلوتامات. ويؤدي نزع أمين الحمض الأميني إلى تحويله إلى حمض كيتوني ألفا. وفيما يلي تفاعل نقل الأمين الذي تحفزه ناقلة أمين الألانين:


Alanine + α-ketoglutarate ⟶ Pyruvate + Glutamate

تعتمد ناقلات الأمين على مجموعة البيريدوكسال فسفات الضميمة المشتقة من الڤيتامين B_6 والتي يمكنها استقبال المجموعة الأمينية ونقلها إلى ألفا كيتوجلوتارات. ويمثل الحمضان الأمينيان السيرين والثريونين استثناءان من القاعدة بحيث يمكن تحويل مجموعتيهما الأمينيتين مباشرة إلى الأمونيا بوساطة نازعات الماء (Dehydratases).

المَخمصة (Starvation): دور ناقلات الأمين العضلية:

يمكن إظهار أهمية ناقلات الأمين عندما يخضع الجسم لفترة من الصيام المديد. فبعد نفاد مخزونات الجليكوجين، يصبح أمراً حيوياً تأمين تركيز كاف من الجلوكوز في الدم. والجسم غير قادر على تحويل الأحماض الدهنية إلى الجلوكوز مما يستوجب تغذية استحداث السكر بالأحماض الأمينية. وفيما يلي تسلسل الأحداث الاستقلابية التي تحدث في هذا الإطار:

1 ـ ينزع أمين الأحماض الأمينية الموجودة في النسيج العضلي، وخاصة الأحماض ذات السلاسل المتشعبة (الڤالين واللوسين والإيزولوسين).

2 ـ تستقلب الهياكل الكربونية للأحماض الأمينية منزوعة الأمين بوساطة إنزيمات دورة حمض السيتريك وكربوكسي كيناز الفسفوإينول بيروڤات وكيناز البيروڤات فتعطي البيروڤات.

3 ـ تحويل البيروڤات إلى ألانين بوساطة ناقلة أمين الألانين.

4 ـ إطلاق الألانين إلى الدوران الدموي؛ حيث يصل إلى الكبد ليتحول هناك إلى البيروڤات من جديد ومن ثم إلى الجلوكوز.

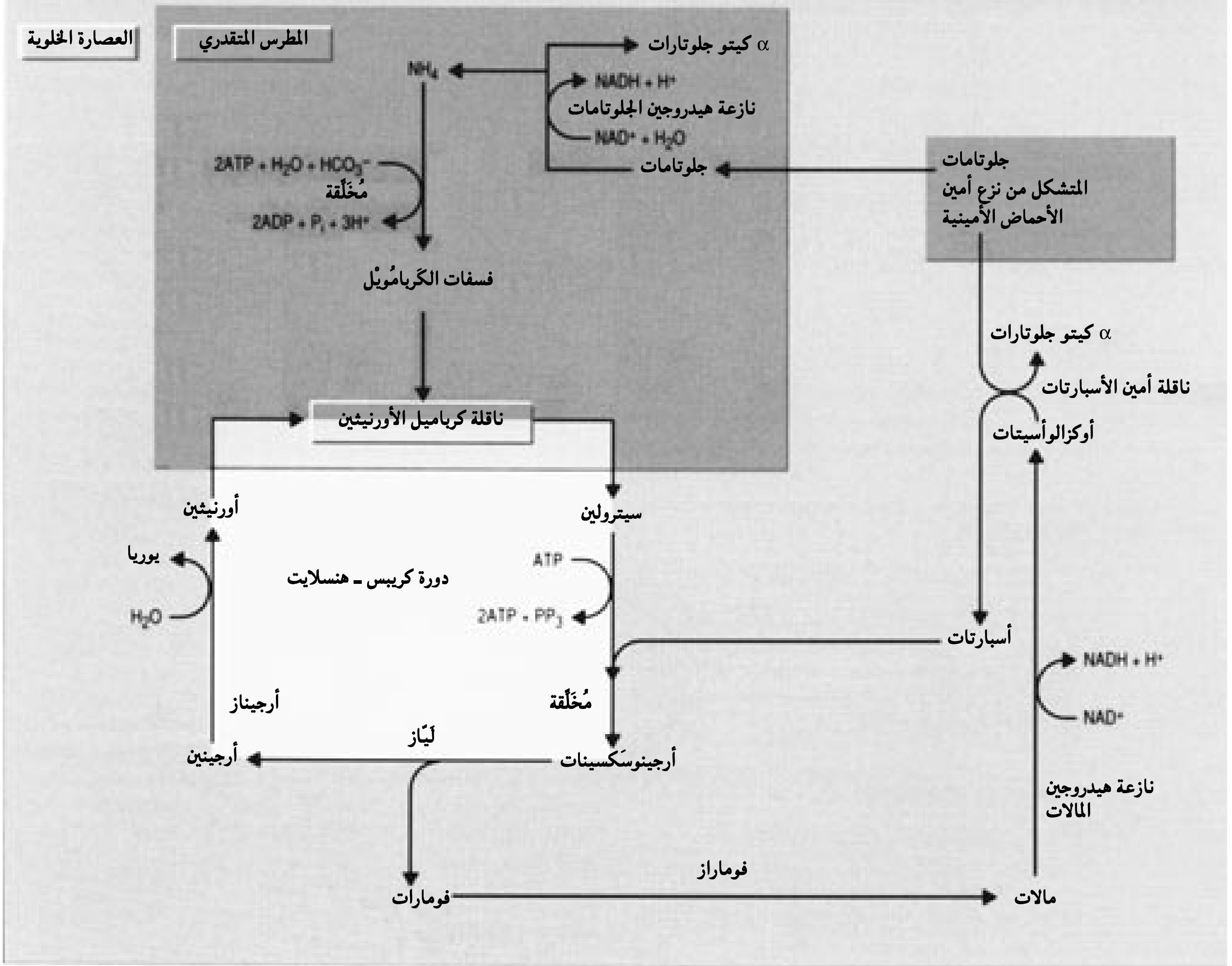
دورة البولة اليوريا بحسب كريبس - هنسلايت :

قد يتحول الجلوتامات المتشكل من تفاعلات نقل الأمين إلى جلوماتين أو ألفا كيتو جلوتارات. ويتغذى التحول الأول بحلمهة رابطة عالية الطاقة من جزيئة ATP وتحفزه مخلقة الجلوتامين. ويمكن استخدام الجلوتامين كمصدر طاقة للأمعاء أو كمنظم للتوازن الحمضي ـ القاعدي في الكلية. أما تحول الجلوتامات إلى ألفا كيتوجلوتارات فتحفزه نازعة هيدروجين الجلوتامات، ويدخل $NH4^+$ المتشكل إلى دورة اليوريا. ويؤمن تشكل الأوكسالوأستيات من الفومارات ربطا بين دورة اليوريا ودورة حمض السيتريك على أساس أن الأوكسالوأسيتات يمكن أن يتكاثف مع أسيتيل التميم A ليشكل السيترات. يتم التحكم بمدى عمل دورة اليوريا بوساطة أسيتيل الجلوتامات الذي يفعل مخلقة فسفات الكاربامويل. ويصنع أسيتيل الجلوتامات من الجلوتامات بتفاعل تحفّزه مخلقته. وتزداد فعالية هذه المخلقة بالأحماض الأمينية وخاصة الأرجينين.

دمج الهياكل الكربونية للأحماض الكيتونية في الاستقلاب :

تتدرك كل الأحماض الأمينية الموجودة في الجسم إلى واحد أو أكثر من سبعة مستقلبات هي أسيتيل التميم A وأسيتوأسيتيل التميم A والبيروڤات والألفا كيتوجلوتارات وسكسنيل التميم A والفورمارات والأوكسالوأستيات.

وتدعى الأحماض الأمينية التي تتدرك فقط إلى أسيتيل التميم A أو أسيتوأسيتيل التميم A باسم المولدة للكيتون على أساس أن تدركها موجة نحو تشكيل الأجسام الكيتونية. أما تلك التي تتوجه نواتج تدركها نحو تشكيل الجلوكوز فتدعى بالأحماض المولدة للسكر. ومن بين الأحماض الأمينية الموجودة في الجسم نجد أن اللوسين والليزين فقط مولدان للكيتون بشكل صرف؛ ونجد أن الأحماض التالية يمكن أن تكون مولدة للكيتون والسكر معاً: الإيزولوسين والتربتوفان والفينيل ألانين والتيروزين. أما باقي الأحماض الأمينية جميعا فهي مولدة صرفة للسكر.



شكل 46-2

الفيزيولوجية المرضية:

أعوازُ دورة اليوريا:

أي عوز أو خلل في إنزيمات دورة اليوريا سيكون مؤذياً للجسم حتماً لأن التراكيز العالية من أيونات NH_4^+ سامة ولأن دورة اليوريا هي السبيل الوحيد في الجسم الذي يحول هذه الأيونات إلى مادة يمكن إطراحها. والعوز التام لأي من إنزيمات هذه الدورة سيؤدي حكما إلى الوفاة بعد فترة قصيرة من الولادة، أما الأعواز الجزئية فينجم عنها تخلف عقلي وإقياءات غزيرة.

داء بول شراب القيقب (Maple Syrup Disease):

وينجم عن عوز **إنزيم نازعة هيدروجين الحمض الكيتوني ألفا** الخاصة بالأحماض الأمينية متشعبة السلسلة مما يؤدي إلى زيادة مستويات الإيزولوسين واللوسين والڤالين ومشتقاتها الكيتونية في كل من الدم والبول. ويؤدي تراكم هذه المركبات في البول إلى تغير رائحته لتصبح كتلك الخاصة بشراب القيقب، ومن هنا جاء اسم هذا الداء الذي إذا لم يكتشف سيقود إلى تأخر جسمي وذهني. وطريقة كشف هذا الداء تتضمن إضافة مركب 2، 4ـ ثنائي نيتروفينيل هيدرازين إلى عينة البول فتتحد مع ألفا كيتوإيزوكابروات (مشتق من اللوسين) مشكلة المركب 2، 4ـ ثنائي نيتروفينيل هيدرازين.

ويتضمن علاج هذا الداء إعطاء توليفة غذائية خاصة تنخفض فيها كميات اللوسين والڤالين والإيزولوسين.

بيلة الفينيل كيتون (Phenylketonuria):

وتنجم عن عوز **إنزيم أكسجيناز الفينيل ألانين الأحادية** أو تميمه العامل رباعي هيدرو البيوبتيرين. يبلغ معدل حدوث هذا الداء نحو إصابة واحدة مقابل كل 25000 طفل حديث الولادة، ويبدي نمطاً جينياً جسدياً متنحياً. في الأحوال السوية يتحول 75٪ من الفينيل ألانين إلى التيروزين الذي يستقلب لاحقاً؛ أما الجزء الباقي من الفينيل ألانين فيقحم في البروتينات. أما في بيلة الفينيل كيتون فيتوقف تحول الفينيل ألانين إلى التيروزين وتزداد مستويات الأول بشكل كبير في الدم والبول؛ وإذا لم يكتشف الداء ولم يعالج في مراحله المبكرة تحدث مضاعفات خطيرة تتضمن التّكون الشاذ للميالين حول الأعصاب، وفرط المنعكسات، ونقص وزن الدماغ، والتأخر العقلي. وتبدأ هذه الأعراض بعد سنة عند المصابين غير المعالجين الذين كانوا سويين عند الولادة. كما أن هذا الداء يقصر العمر ويسبب الوفاة قبل وصول المريض إلى سن الثلاثين.

لقد تم تنسيل الجين المسؤول عن هذا الداء ووضعت برامج الاستقصاء المبكر، مما أدى إلى معالجة معظم المصابين حالياً. وتتضمن المعالجة إعطاء الغذاء الفقير بالفينيل ألانين لكنه يحوي كميات منه تكفي للنمو السوي. وبسبب الطبيعة الوخيمة لتأثيرات ارتفاع مستوى الفينيل ألانين يجب البدء بالعلاج حالاً بعد الولادة.

فقر الدم الوبيل (Pernicious Anemia):

وهنا يوجد عوز في العامل الداخلي (Intrinsic factor) المسؤول في الحالة السوية عن قبْطِ الڤيتامين B_{12} (الكوبالامين) من اللفائفي. ويلعب هذا الڤيتامين دور التميم لإنزيمين هامين من إنزيمات تدرك الأحماض الأمينية هما موتاز ميثيل مالونيل التميم A وسنتاز السيستاثيونين. يحول الإنزيم الأول ميثيل مالونيل التميم A إلى سكسنيل التميم A أما السنتاز فتحول الهوموسيستيين (أحد مستقلبات الميثيونين) إلى السيستاثيونين. وفي حالة عوز تميم الكوبالامين تزداد كمية الركيزتين، ميثيل مالونيل التميم A والهوموسيستيين، مما يؤدي إلى الحماض وبيلة الهوموسيستيين على الترتيب.

وهناك أيضاً عدد من العيوب الأخرى في استقلاب ميثيل مالونيل التميم A التي تتسبب بحدوث الحماض وزيادة كميته في البول. وفي 50٪ من هذه الحالات تقريباً نصادف عيباً في تحول أحد مشتقات الكوبالامين إلى الكوبالامين ذاته. ويستجيب هؤلاء المرضى جيداً للعلاج بالڤيتامين B_{12} أما الحالات الأخرى فقد تنجمُ عن عيب في إحدى الإنزيمات المشاركة في استقلاب ميثيل مالونيل التميم A مثل الموتاز مما يعني أنها لن تستجيب للعلاج بالڤيتامين.

الڤيتامين B_{12} ضروري أيضاً لأجل تخليق البورينات والبيريميدينات، ويؤدي عوز الكوبالامين إلى أذيّة الجملة المكونة للدم بسبب التقلب (Turnover) السريع لكريات الدم الحمراء.

تخليق الأحماض الأمينية غير الأساسية

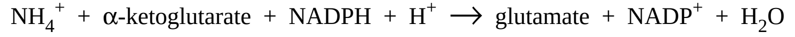
THF
ميثيل THF
ناقلة ميثيل الهوموسيستَين
ميثيونين
ناقلة الأدينوزيل
5- أدينوزيل ميثيون
ناقلة الميثيل
مجموعة ميثيل
5- أدينوزيل هوموسيستَين
أدينوزيل هوموسيستيناز
هوموسيستَين
مُخَلِّقة السيستاثيون
سيستاثيون
سيستاثيوناز
هوموسيرين
سيستَين
3- فسفوهيدروكسي البيروفات
ناقلة أمين الأمين
فسفوسيرين
فسفاتاز
سيرين
ناقلة هيدروكسي ميثيل السيرين
جليسين
3- فسفوجليسيرات
تحلل السكر
بيروفات
ناقلة أمين الأمين
ألانين
أسيتيل التميم A
ناقلة أمين الأمين
أسبارتات
أوكزالوأسيتات
سيترات
جلوتامين
مُخَلِّقة
جلوتامات
أسباراجين
مالات
دورة حمض السيتريك
سكسينيل التميم A
α ـ كيتو جلوتارات
نازعة هيدروجين الجلوتامات
جلوتامات
مُخَلِّقة الجلوتامين
جلوتامين
ناقلة أمين الأمين
أورنيثين
دورة اليوريا
أرجينين
جلوتامات -γ- نصف ألدهيد
برولين -5- كربوكسيلات
مُختزِلة
برولين
(THF) = رباعي هيدروفولات

شكل 47-1

تسعة فقط من الأحماض الأمينية الموجودة في الجسم لا يمكن تصنيعها بداخله ولا بد من تناولها مع الطعام. تدعى هذه الأحماض باسم الأحماض الأمينية الأساسية. أما الأحماض الأحد عشر الباقية فيمكن تصنيعها ضمن الجسم وتدعى الأحماض الأمينية غير الأساسية. وسيعرض هذا الفصل تخليق الأحماض الأمينية غير الأساسية.

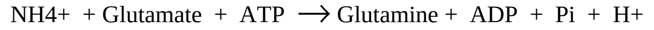
إمداد المجموعة الأمينية:

يعطي الجلوتامات المجموعةَ الأمينية خلال تصنيع معظم الأحماض الأمينية. ويتكون هذا الحمض من تفاعل تحفزه نازعة هيدروجين الجلوتامات:



$$NH_4^+ + \alpha\text{-ketoglutarate} + NADPH + H^+ \longrightarrow \text{glutamate} + NADP^+ + H_2O$$

ويمكن إقحامُ مجموعة NH_4^+ أخرى بإضافة الأمين إلى الجلوتامين في تفاعل تحفزه **سنتاز الجلوتامين**:



$$NH4+ + \text{Glutamate} + ATP \longrightarrow \text{Glutamine} + ADP + Pi + H+$$

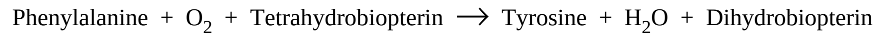
يمكن نقل المجموعة الأمينية الموجودة في الجلوتامات إلى حمض كيتوني ألفا للحصول على حمض أميني من خلال تفاعل نقل الأمين.

التحكم بفعالية سنتاز الجلوتامين:

يلعب هذا الإنزيم دوراً محورياً في استقلاب النتروجين؛ حيث يشارك الجلوتامين في تخليق عدد من المركبات المهمة بما فيها **التريتوفان والهيستيدين والنوكليوتيد CTP** وطليعة حلقة البيريميدين **(فسفات الكارباموريل)**. ترتبط النواتج النهائية لاستقلاب الجلوتامين بإنزيم السنتاز وتثبط فعاليته. كما تتأثر هذه الفعالية بالارتباط التساهمي العكوس للأدينيلات (AMP) مع ثمالة تيروزين موجودة في الإنزيم. أما إضافة AMP وإزالته فتحفزه **ناقلةُ الأدينيليل** التي تعدل فعاليته بدورها بوساطة بروتينات تنظيمية قابلة للتبادل. فعندما يرتفع مستوى ATP وألفا كيتوجلوتارات، يُزال AMP عن الإنزيم مما يزيد من فعاليته؛ أما عندما ترتفع مستويات الجلوتامين أو الجلوتامات فيضاف AMP إلى الإنزيم مما ينقص من فعاليته.

تصنيع الهياكل الكربونية:

إن الأحماض الأمينية الأحد عشرة التي يمكن تصنيعها ضمن الجسم هي **الألانين والأرجينين والأسباراجين والأسبارتات والسيستيين والجلوتامين والجليسين والبرولين والسيرين والجلوتامات والتيروزين**. وتظهر في الشكل 47. 1 سبل تشكيل هذه الأحماض كلها ما عدا التيروزين الذي يتشكل من إضافة الهيدروكسيل إلى الفينيل ألانين في تفاعل تحفزه هيدروكسيلازُ الفينيل ألانين:



$$\text{Phenylalanine} + O_2 + \text{Tetrahydrobiopterin} \longrightarrow \text{Tyrosine} + H_2O + \text{Dihydrobiopterin}$$

يعمل رباعي هيدروالبيوبتيرين في هذا التفاعل كحامل للإلكترونات، ويعاد توليده باختزال ثنائي هيدرو البيوبتيرين الذي يستخدم NADPH كمختزل.

يتشكل السيرين والجليسين والسيستيين من أحد مستقلبات تحلل السكر وهو 3- فسفوجليسيرات. وتثبط الفسفاتاز التي تحول الفسفوسيرين إلى السيرين بوساطة الأخير مما يؤمن تنظيماً ارتجاعياً لهذا السبيل.

يتشكل الجليسين من السيرين بنزع وحدة كربون واحدة وارتباطها إلى حاملها وهو رباعي هيدرو الفولات (THF). وتحمل الوحدة الكربونية عادة على ذرة النتروجين الخامسة أو العاشرة من THF على شكل ميثيلين. ويمكن لرباعي هيدرو الفولات أن يوجد في عدد من حالات الأكسدة بحسب المجموعة الكربونية التي يحملها، فعلى سبيل المثال يعطي ميثيل رباعي هيدرو الفولات المجموعة الميثيلية إلى الهوموسيستيين مشكلا الميثيونين.

ونذكر هنا مثالاً عن حامل آخر لوحدات الكربون هو أدينوزيل الميثيونين الذي يزيد كمون نقله لوحدة الكربون وتحريره لها عن ذاك الخاص برباعي هيدرو الفولات، ويستخدم لمثيلة عدد من المركبات المهمة مثل النورأدرينالين. ويشكل تكون أدينوزيل الميثيونين جزءاً من سبيل تكميل (Salvage) الميثيونين الذي يتم فيه إعادة توليد الميثيونين من خلال مثيلة الهوموسيستيين بوساطة ميثيل رباعي هيدرو الفولات. والإنزيم الذي يحفز هذه المثيلة هو ناقلة الميثيل التي تستخدم الفيتامين B_{12} كتميم إنزيمي. يؤدي شطر السيستاثيون إلى تشكيل الحمضين الأمينين السيستيين والهوموسيرين. يتحول الأخير إلى كيتو بوتيرات ينقل إلى المتقدرات ويستقلب إلى سكسنيل التميم A.

تأثيرات الإنسولين على الأنسجة الشحمية والكبدية والعضلية

زيادة قَبط المُغَذّيات	تحلل السكر	تخليق الجليكوجين	استقلاب الأحماض الأمينية	استقلاب الشحميات
جلوكوز • عضلات • نسيج شحمي	تحريض الهكسوكيناز والجلوكوكيناز	نزع فسفتة مُخَلِّقَة الجليكوجينَ وتفعيلَها	زيادة تخليق البروتينات	تنشيط ليباز البروتين الشحمي
أحماض أمينية • عضلات	تنشيط الفسفوفركتوكيناز	نزع فسفتة فسفوريلاز الجليكوجينَ وتثبيطها ↓ تنشيط تخليق الجليكوجين • كبـد • عضلات	نقص تدرك البروتينات • كبـد/ عضلات	تثبيط ليباز ثلاثيات الجليسريد الحساسة للهرمونات ↓ تدرك شحميات الدم وقَبْط النواتج إلى داخل الخلايا الشحمية
	تثبيط استحداث السكر ↓ زيادة معدل تحلل السكر • نسيج شحمي • عضلات • كبـد		تحويل البيروفات الفائض إلى اللاكتات أو الألانين اللذَيْن يمكن نقلهما إلى الكبد • عضلات	تنشيط نازعة هيدروجين البيروفات وكربوكسيلاز أسيتيل التميم A ← زيادة تخليق الأحماض الدهنية
				تثبيط ناقلة أسيل الكارنيتين بوساطة مالونيل التميم A ← نقص تدرك الأحماض الدهنية
				زيادة معاوضة في سبيل فسفات البنتوز • نسيج شحمي/ كبد

شكل 48-1

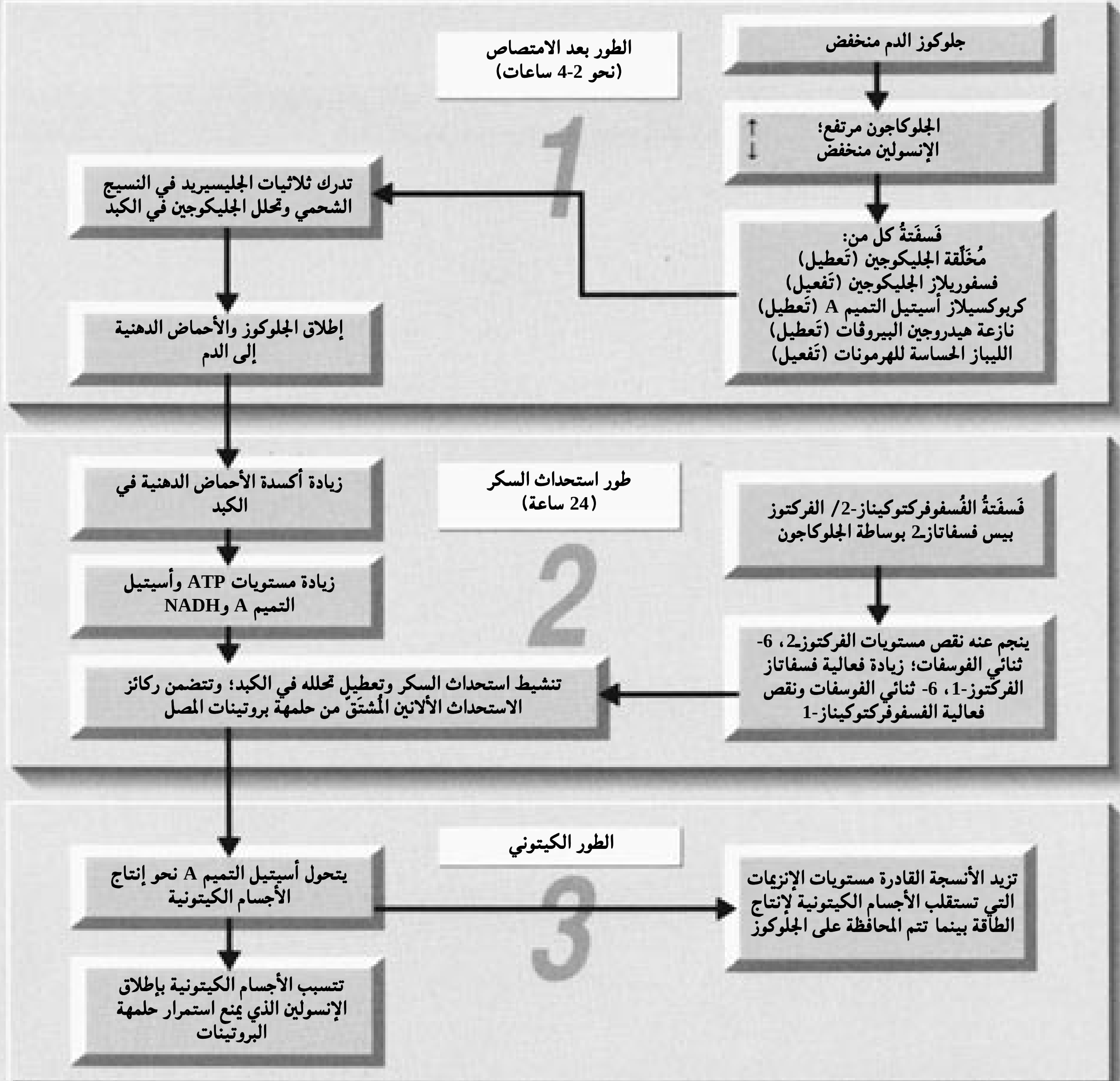
يترافق كل من الإطعام والمخمصة (Starvation) بتغيرات في الاستقلاب داخل الجسم، فالإطعام ينجم عنه اندفاق كبير في الركائز الاستقلابية إلى داخل الجسم الذي يجب عليه أن يلائم استقلابَه سريعاً بشكل يؤمن تخزين الغذيات كالبروتينات والشحميات والجليكوجين. أما المَخمصة فيحدث فيها العكس تماماً، وعلى الاستقلاب أن يكون قادراً على تنسيق التدرك المنظم لمكاثير تخزين الطاقة في الجسم لتأمين ركائز كافية لتوليد الطاقة.

الإطعام:

بعيد تناول الطعام بقليل يفرز الإنسولين إلى الدوران من الخلايا بيتا الموجودة في جزر لانجرهانس البنكرياسية. والتأثير الإجمالي لهذا الهرمون على الاستقلاب هو تنشيط سبل التخليق الحيوي بطريقة تسمح للركائز المهضومة والممتصة كالجلوكوز والأحماض الأمينية بالتحول إلى شكل يمكن تخزينه. وقد تم التعرض لبعض تأثيرات الإنسولين في الفصول الأولى من هذا الكتاب، أما تأثيراته الإجمالية فمعروضة في الشكل 48-1.

المخمصة:

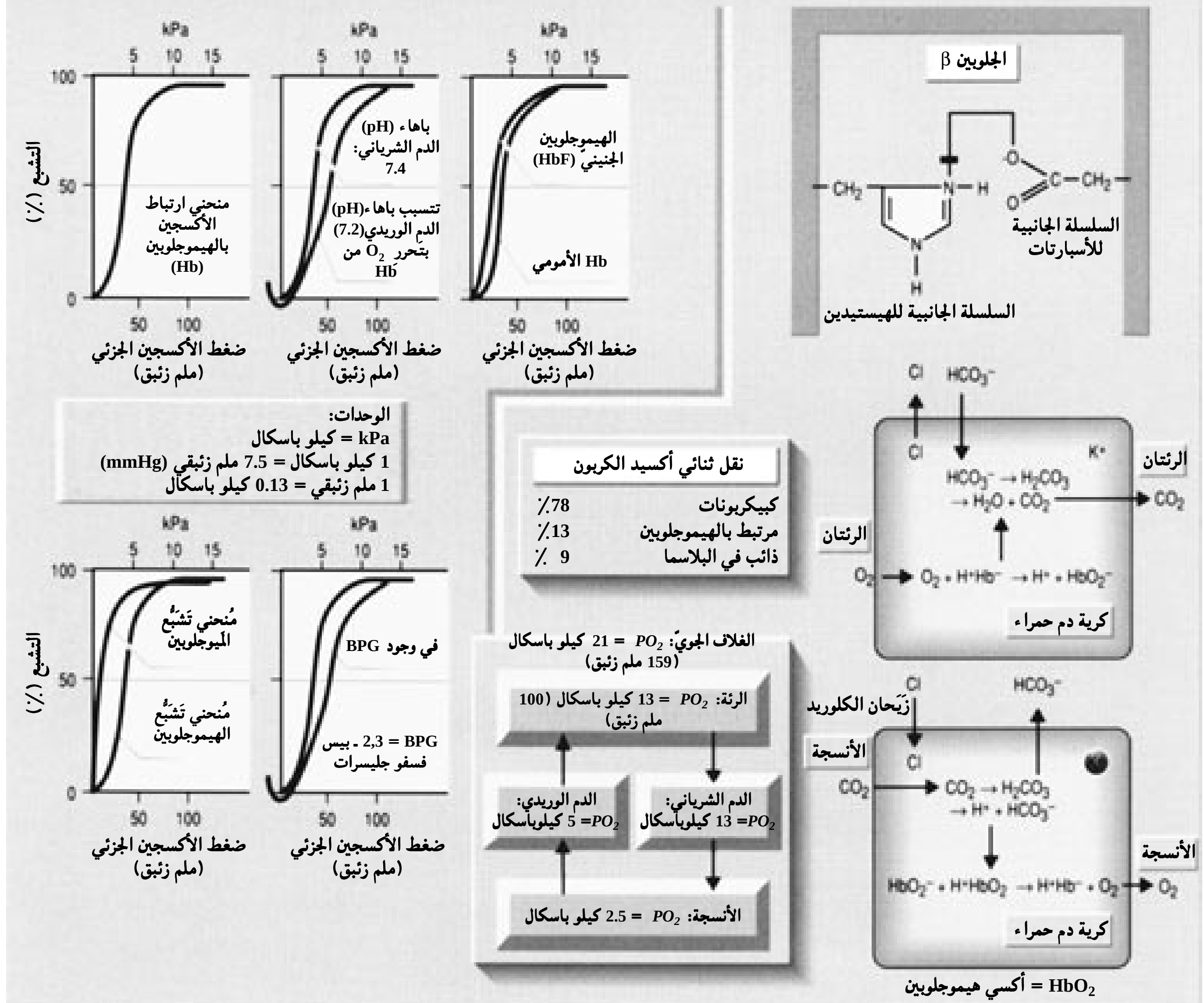
هناك ثلاثة أطوار متمايزة يمر بها استقلاب الجسم في حالة المخمصة: (1) الطور بعد الامتصاص؛ (2) طور استحداث السكر؛ (3) الطور



شكل 2-48

الكيتونيّ. وتظهر في الشكل 2-48 هذه الأطوار مع الحالات الاستقلابية المرافقة لها.

ويبقى الطور الكيتوني طالما يمكن الحصول على أسيتيل التميم A لتشكيل الأجسام الكيتونية انطلاقاً من مخزونات الجسم الشحمية. ويتطلب استقلاب هذه الأجسام وجود مادة الأوكسالوأسيتات التي تشتق من الجلوكوز الذي يصنع بدوره عن طريق استحداث السكر من الأحماض الأمينية الناجمة عن تدرك البروتينات. ويحدثُ الموت في النهاية من التدرّك الشديد والكبير للبروتينات الوظيفية.



شكل 1-50

نقل الأكسجين (O_2) وثاني أكسيد الكربون (CO_2) :

يكون معظم الأكسجين في الدم مرتبطا بالهيموجلوبين الذي يسمى في هذه الحال «أكسي هيموجلوبين» (أو الهيموجلوبين المؤكسج). والهيموجلوبين هو بروتين أحمر يوجد بتركيز يبلغ 150 جرام/ليتر؛ ويربط كل جرام منه نحو 1.36 مل من الأكسجين بمعنى أن لتراً واحداً من الدم يمكن أن يحمل نحو 20 مل من الأكسجين. أما منحنى تشبع الأكسجين فيأخذ الشكل السيني (Segmoid).

خصائص المُنحني:

يقع جزؤه الرأسي ضمن مجال القيم الفيزيولوجية للضغط الجزئي للأكسجين (Po_2) خارج الرئة مما يعني أن الانخفاض الخفيف في قيمة Po_2 في النسيج سيحدث تفارقاً كبيراً للأكسَجين عن الهيموجلوبين. ويتوافق المنحنى السيني مع وجود التعاونية، بمعنى أن ارتباط الأكسجين يزيد من ألفة الهيموجلوبين لمزيد من الأكسجين. وعند ضغط الأكسجين الجزئي 3.6 كيلو باسكال يكون نصف الهيموجلوبين متشبعاً بالأكسجين (P_{50}). والقيم المرتفعة من P_{50} تعني ألفة منخفضة للأكسجين. **ومعامل هيل** (Hill coefficient) للهيموجلوبين يساوي 2.8 مما يشير إلى التَعاونية الإيجابيّة. والانزياح الخفيف

للمنحى نحو اليمين يعني خسارة حادة في إمساك الأكسجين، أما الانزياح الخفيف نحو اليسار فيدل على الزيادة الحادة في الألفة. إذن، يربط الهيموجلوبين الأكسجين بشكل ضعيف عند قيم Po_2 المنخفضة وبإحكام شديد عند قيمه المرتفعة.

التفارغ والهيموجلوبين:

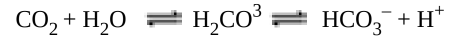
يتسبب ارتباط الأكسجين بالهيموجلوبين بحدوث تأثير **ذاتي التغذية** بمعنى أن اللجين يغير ألفة قسيمة أخرى من البروتين تجاه اللجين ذاته (O_2). كما يبدي الهيموجلوبين تأثرات **غيرية التغذية** بمعنى أن الألفة للأكسجين تنقص بارتباط لجائن أخرى. هناك ثلاثة لجائن تنقص ألفة الهيموجلوبين تجاه الأكسجين وهي CO_2 وH^+ و2,3- ثنائي فسفوجليسرات (BPG-2,3) الموجود في كريات الدم الحمراء والذي يتم تشكيله بتحويلة من تحلل السكر.

ثاني أكسيد الكربون (CO_2) وأيونات الهيدروجين (البروتونات H^+):

كلاهما يرتبط بالهيموجلوبين وينقص ألفته تجاه الأكسجين، ويتفارق عنه بشكل أكثر سهولة من تفارق الأكسجين. وهذا التآثر بين O_2 وCO_2 و H^+ وبين الهيموجلوبين يدعى **أثر بور** (Bohr effect). وفي الأنسجة النشطة استقلابيا ترتفع تراكيز CO_2 و +H فترتبط بالهيموجلوبين دافعة إياه لإطلاق الأكسجين إلى الأنسجة. أما الهيموجلوبين الحامل لكل من CO_2 وH^+ فينتقل إلى الرئتين؛ حيث يرتبط O_2 إلى مواضع ارتباطه الفارغة عليه ويتحرر CO_2 وH^+.

نقل ثاني أكسيد الكربون (CO_2):

ينتشر CO_2 من الأنسجة إلى الدم ليدخل إلى الكريات الحمراء حيث يتحول هناك إلى حمض الكربونيك بوساطة إنزيم الأنهيدراز الكربونية:


$$CO_2 + H_2O \rightleftharpoons H_2CO^3 \rightleftharpoons HCO_3^- + H^+$$

يتجه هذا التفاعل نحو اليمين لأن CO_2 يدخل باستمرار إلى الكرية الحمراء. ترتبط الأيونات H^+ بالهيموجلوبين (مطلقة الأكسجين)، وينتشر HCO_3^- باتجاه المدروج التركيزي نحو البلازما بالتبادل مع أيونات الكلور (-Cl). وهكذا ينتقل الكثير من CO_2 إلى الرئتين علىَ شكل بيكربونات. كما يرتبط بعض منه بشكل عكوس مع الأجزاء غير المتأينة من الأحماض الأمينية في قسيمات الهيموجلوبين مشكلاً مجموعات الكاربامينو سالبة الشحنة. تشكل هذه المجموعات جسورا ملحية مع مجموعات موجبة الشحنة على الهيموجلوبين معززة ثباتية الهيموجلوبين غير المؤكسج (ديوكسي هيموَجلوبين).

نقل أيونات الهيدروجين (البروتونات H^+):

لمنع تسببها بالحماض، لا بد من درء هذه الأيونات المتولدة في الدم فترتبط مع مجموعات قابلة للتأين على سلاسل الجلوبين في الهيموجلوبين. وبهذا يعمل الهيموجلوبين كدارئة (Buffer). ترتبط أيونات H^+ بشكل رئيسي إلى مجموعة الإيميدازول في ثمالات الهيستيدين الموجودة في النهاية الكربوكسيلية من السلاسل بيتا من الهيموجلوبين. وعندما يتفارق O_2 عن الهيموجلوبين تغيّر السلاسل عديدة الببتيد شكلها ساحبة مجموعات الإيميدازول قريباً من مجموعات الكربوكسيل المتأنية من ثمالات الأسبارتات فتتشكل رابطة كهربية ساكنة غير تساهمية تعمل على استقرار الهيموجلوبين غير المؤكسج. وعندما تنقص باهاء (pH) الدم ينزاح منحني تشبع الأكسجين إلى اليمين ويتحرر المزيد من الأكسجين مما يزيد من القوة الدارئة للهيموجلوبين.

يربط الهيموجلوبين الأكسجين **في الرئتين** فيتغير مظهره ويطلق البروتونات المرتبطة به فيأخذ أوكسي الهيموجلوبين شحنة سالبة. وتتم موازنة ذلك مع الشحنة الموجبة لأيونات البوتاسيوم في كرية الدم الحمراء. وبكلمات أخرى، يعمل أكسي الهيموجلوبين كحمض أقوى من الهيموجلوبين ذاته. ترتبط أيونات H^+ المتحررة مع البيكربونات فيتشكل حمض الكربونيك مما ينقص تركيز أيونات البيكربونات في الكريات الحمراء فتنتشر هذه الأيونات بحسب مدروج تركيزها من البلازما إلى داخل الكرية الحمراء. وللحفاظ على الاعتدال الكهربي في الخلية تنتشر أيونات الكلور خارج الكرية الحمراء إلى البلازما، وتدعى حركة أيونات الكلور هذه باسم زيحان الكلوريد (Chloride shift).

أما في **الأنسجة الأخرى خارج الرئة** فيتفارق O_2 عن الهيموجلوبين وينتشر إلى الخلايا، ويأخذ الهيموجلوبين البروتونات من حمض الكربونيك وتتشكل أيونات البيكربونات. وتتم موازنة الشحنات السلبية لبيكربونات الكرية الحمراء بوساطة أيونات البوتاسيوم. تنتشر أيونات البيكربونات من الكرية إلى البلازما وتنتشر أيونات الكلور بالاتجاه المعاكس بالتبادل مع البيكربونات. يدخل CO_2 إلى كريات الدم الحمراء ويتفاعل مع H_2O مشكلا حمض الكربونيك مما يحافظ على الضغط الجزئي لهذا الغاز داخل الكرية الحمراء منخفضاً ويحدث مدروجاً تركيزياً يسمح للمزيد من CO_2 بالانتشار إلى داخل الكريات الحمراء من الأنسجة.

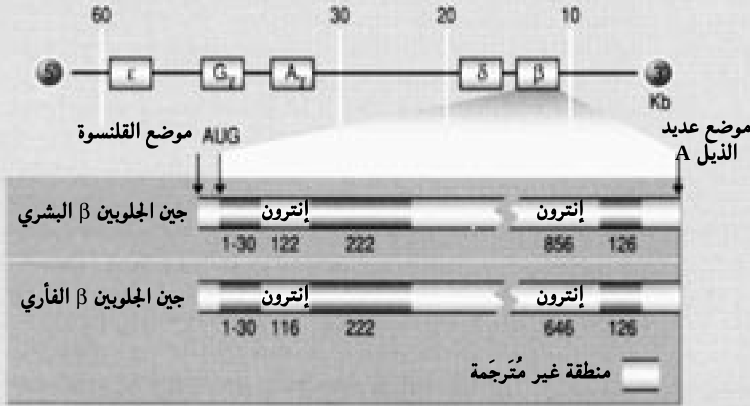
تأثير 2,3- ثنائي فسفوجليسرات:

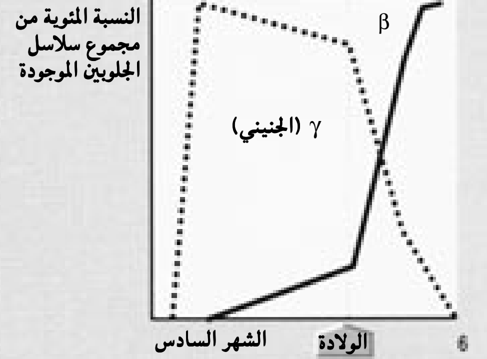
يوجد هذا المركب في الكريات الحمراء بتراكيز مكافئة لتراكيز الهيموجلوبين، ويرتبط به فيزيح منحني تشبع الأكسجين نحو اليمين. وعندما لا يكون مرتبطاً به، يتشبع الهيموجلوبين بالأكسجين عند الضغط الجزئي للأكسجين في الأنسجة ولا يعطيها منه إلا القليل. ومركب 2,3- ثنائي فسفوجليسرات سالب الشحنة يرتبط إلى الشحنات الموجبة على سلاسل الجلوبين ـ بيتا من الهيموجلوبين غير المؤكسج ويستقر في جوف بين سلسلتين. وعندما يرتبط الأكسجين في الرئتين مع الهيموجلوبين يتغير مظهر هذا الأخير بحيث تتحرك سلاسل الجلوبين ـ بيتا لتصبح أقرب إلى بعضها فتنضغط مواضع ارتباط 2,3- ثنائي فسفوجليسرات.

الهيموجلوبين الجنيني (Fetal Hb "HbF"):

يأخذ الجنين أكسجينه من دوران أمه، ويمتلك HbF ألفة تجاه الأكسجين أكبر من ألفة هيموجلوبين البالغين (HbA). وتفسير ذلك أن HbF لا يحتوي على السلاسل بيتا بل السلاسل جاما التي تملك شحنات إيجابية في الجوف الذي يرتبط عنده 2,3- ثنائي فسفوجليسرات عادة مما يعني أن الهيموجلوبين الجنيني يرتبط بهذا المركب بألفة أقل بكثير من تلك الخاصة بهيموجلوبين البالغين.

الهيموجلوبين

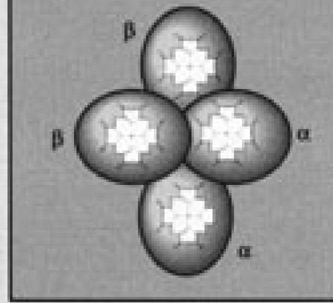


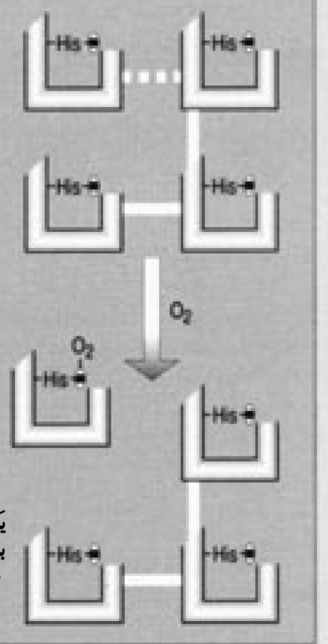


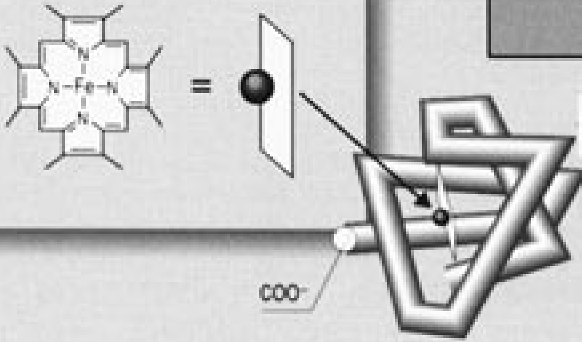
Kb = كيلو أساس

المتواليات قبل مواضع الجلوبين β

في الإنسان	GGCCAATCTACTC
في الفأر	GGCCAATCTGCTC







يَكسرُ ارتباطُ الأكسجين بعضَ الروابط بين سَلاسل الهيموجلوبين «ليسترخي» جزيء الهيموجلوبين مما يُسَهِّل ارتباطَ المزيد من الأكسجين (تأثير تعاونيّ إيجابيّ)

His = هيستيدين

شكل 20-1

عائلة الجلوبين بيتا:

يتكون العديد من الأشكال المختلفة للجلوبينات الشبيهة بالجلوبين بيتا خلال الحياة الجنينية وفي البالغين من البشر والفقاريات الأخرى. وفي الإنسان تتضمن هذه الأشكال الجلوبينات بيتا ودلتا وA_γ وG_γ وإيبسلون. وتوجد الجينات المرمزة لهذه السلاسل عديدة الببتيد على الكروموسوم الحادي عشر قريبة من بعضها وتعبر عن سلاسل شديدة التشابه في تسلسلها. ومن بين هذه السلاسل يبقى التعبير عن بيتا ودلتا فقط، بعد ستة شهور من الولادة عند البشر.

بنية الهيموجلوبين :

يتألف جزيء الهيموجلوبين من أربع وحيدات كل منها عبارة عن جزيء من الجلوبين الذي يحتوي على مجموعة الهيم، وترتبط هذه الوحيدات بعضها إلى بعض بوساطة روابط غير تساهمة. ويتألف الخضاب A من سلسلتي ألفا يبلغ طول كل منهما 141 حمضاً أمينياً وسلسلتي بيتا يبلغ طول كل منهما 146 حمضاً أمينياً. وهناك درجة كبيرة من التجانس والتماثل في البنية الرابعية لمختلف وحيدات الهيموجلوبين، وتترتب كل سلسلة في عدة مناطق من الحلزات ألفا تتخللها لفات للسلسلة عديدة الببتيد لتأخذ الوحيدة مظهراً كروياً.

مجموعة الهيم :

تحتوي كل وحيدة هيموجلوبين مجموعة ضميمة تدعى الهيم الذي يتألف من جزيء بورفيرين متعدد الحلقات تستقر في مركزه ذرة حديد على شكل حديدوز (فيروز أو حديدي) ثنائي التكافؤ. ويدعى بورفيرين الهيموجلوبين والميوجلوبين باسم البروتوبورفيرين IX. ترتبط ذرة الحديدوز بأربع ذرات نتروجين من الهيم لكنها تتوضع خارج مستوي الجزيء لأنها أكبر من الحيز بين هذه الذرات. كما يرتبط الحديدوز بالسلسلة الببتيدية للوحيدة عبر رابطة مع واحدة من ثمالات الهيستيدين His)

اتحاد الهيموجلوبين مع الأكسجين:

يمكن للأكسجين أن يرتبط بشكل عكوس إلى كل من وحيدات الهيموجلوبين الأربعة، فهو يرتبط إلى ذرة الحديد في الطرف من مستوي الهيم المعاكس للطرف الذي يرتبط فيه الحديد مع السلسلة الببتيدية. ويرتبط جزيء الأكسجين الأول إلى الحديد في الوحيدة ألفا مما يسمح بالتغلب على التنافر بين ثمالة الهيستيدين وحلقة البورفيرين فيتحرك الحديد إلى داخل مستوي الهيم. وتتكسر في الوقت ذاته عدة روابط أيونية بين ثمالات الأحماض الأمينية مما يحدث تغيرات شكلية في جزيء الهيموجلوبين. والوحيدتان بيتا قريبتان من بعضهما جداً لكنهما لا تتلامسان فعلياً مما يعزز تفارق 2,3-ثنائي فسفوجليسرات. وبينما تقترب الوحيدتان بيتا من بعضهما تتباعد السلسلتان ألفا، مما يزيد من إمكانية وصول الأكسجين إلى مواضع الهيم. وهكذا، ومع تتالي ارتباط جزيئات الأكسجين «يسترخي» جزيء الهيموجلوبين أكثر فأكثر مما يزيد من ألفته الظاهرية له تجاه الأكسجين؛ والارتباط الأكثر سهولة يحدث مع جزيء O_2 الرابع.

الميوجلوبين :

وهو بروتين يوجد في الخلايا العضلية، ويربط الأكسجين كالهيموجلوبين لكنه يتألف فقط من سلسلة ببتيدية واحدة طولها 153 حمضاً أمينياً مع مجموعة هيم واحدة تربط جزيئاً واحداً من الأكسجين. إذن لا يكون منحنى تشبعه سينياً.

وظيفياً، يؤمن الميوجلوبين موضع ارتباط للأكسجين الذي يمكن استخدامه من قبل الألياف شديدة الفعالية الاستقلابية في العضل الهيكلي والقلبي. ويستهلك هذان النسيجان معاً نحو 30٪ من الأكسجين المستهلك في جسم الإنسان في حالة الراحة.

يستقر منحني التشبع للميوجلوبين في معظمه على يسار ذاك الخاص بالهيموجلوبين. أي أن ألفته للأكسجين أعلى من تلك الخاصة بالهيموجلوبين مما يعني أنه في أنسجة كالعضل ـ حيث تكون Po_2 نحو 2.5-3.5 كيلو باسكال ـ عندما يكون الهيموجلوبين متشبعاً بالأكسجين بنسبة أقل من 50٪، يكون الميوجلوبين متشبعا 100٪ وعندما تتطلب الأنسجة مزيداً من الأكسجين تنخفض قيمة Po_2 إلى أقل من 0.2 كيلو باسكال ليحرر الميوجلوبين معظم الأكسجين المرتبط به. وعلى عكس الهيموجلوبين، لا يتأثر ارتباط الأكسجين مع الميوجلوبين بتراكيز 2,3- ثنائي فسفوجليسرات أو CO_2 أو البروتونات (H^+).

الفيزيولوجية المرضية للهيموجلوبين :

يرتبط الهيموجلوبين مع العديد من الحالات المرضية المتنوعة.

المحددات الكمية :

قد يكون تعداد الكريات الحمراء (RBC) عند مريض ما ضمن المجال الطبيعي مع قيم خارج المجال الطبيعي لكل من حجم الكرية الوسطي (MCV) **(صغر الكريات الحمراء)** ومحتوى الكرية الوسطي من الهيموجلوبين (MCH) وتركيز هيموجلوبين الكرية الوسطي (MCHC) **(نقص الإنصباغ)**. وهذا ما يدعى فقر الدم صغير الكريات، علماً أن أشكالا أخرى من فقر الدم تترافق بنقص تعداد الكريات الحمراء أيضاً.

يمكن أن ينجم فقر الدم عن نقص محتوى الغذاء من الحديد الضروري لتصنيع الهيم، والأفراد الذين يحملون مخاطر عالية للإصابة به هم النساء خلال الحمل والدورة الطمثية والإرضاع وكذلك الأشخاص النباتيين وخاصة من اعتمد في غذائه على النباتات فقط.

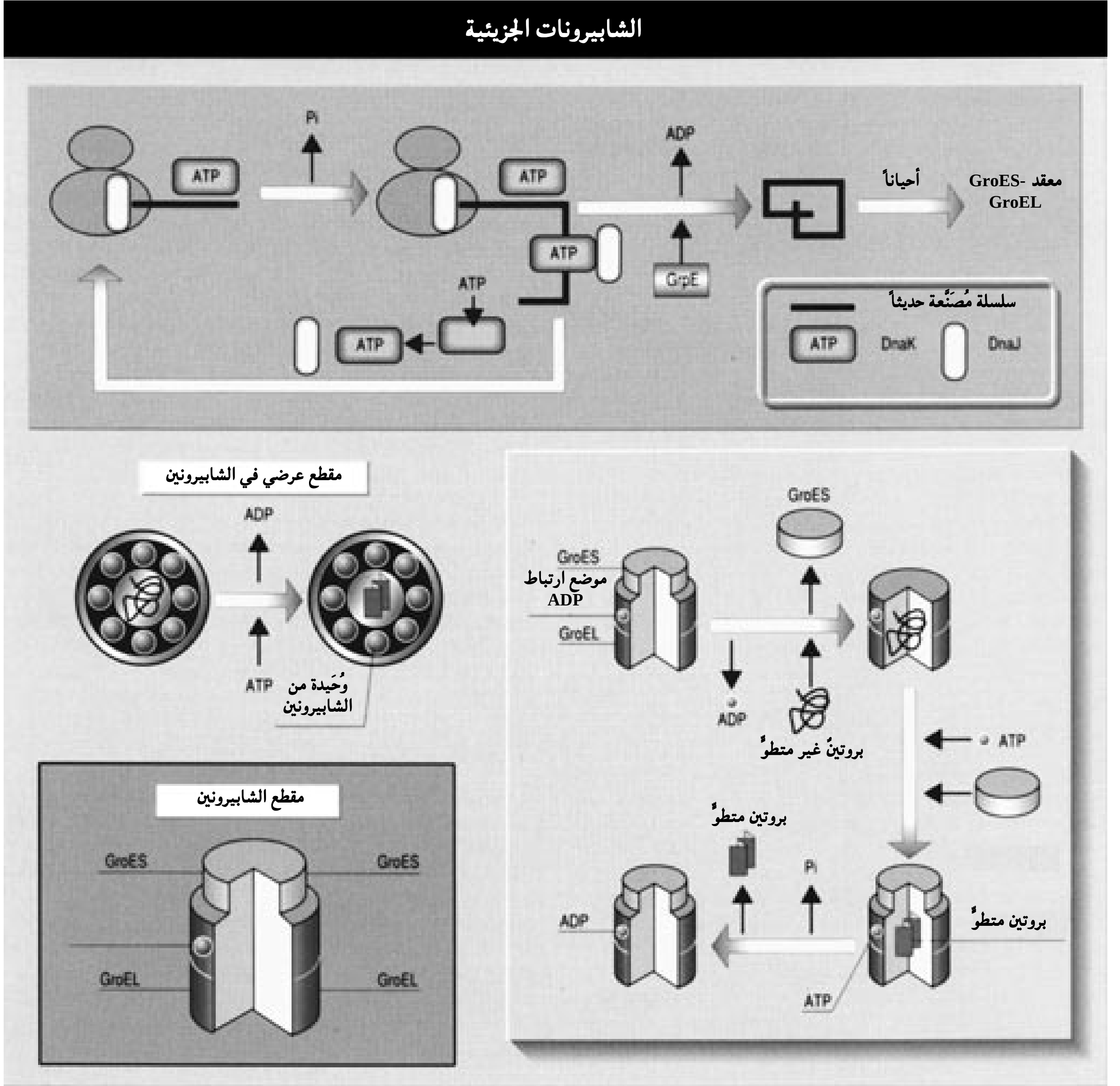
كما يمكن لفقر الدم صغير الكريات أن ينتج عن القصور في استخدام الحديد كما يحدث عند أولئك الذين يتعرضون لمواد سامة كالرصاص الذي يحصر مجموعات السلفهيدريل في الإنزيمات التي تحفز بعض تفاعلات تصنيع الهيم.

يمكن للمواد الكيميائية أيضاً أن تتسبب بنقص كمية الهيموجلوبين القادر على أداء وظيفته، فعلى سبيل المثال يمكن لاستنشاق غاز أول أكسيد الكربون (CO) أن يكون قاتلاً لأن هذا الغاز يشكل معقداً ثابتاً مع الهيم ولا يتفارق عنه. والمثال الآخر هو أكسدة الحديدوز إلى حديد (Ferric) لتشكيل **الميتهيموجلوبين** الذي يمكن أن يتكون بسبب عيوب وراثية في تصنيع الجلوبين أو من خلال فعل المواد المؤكسدة. ولا يرتبط الأكسجين بالفيريك (حديد ثلاثي التكافؤ)، وعندما يوجد الميتهيموجلوبين مع الخضاب الطبيعي (HbA) ينزاح منحني تشبع الأكسجين للأخير نحو اليسار مما يقلل من إمكانية وصول الأكسجين المرتبط به إلى الأنسجة.

المحددات النوعية:

في حالة **فقر الدم المنجلي** يتخلق عند المرضى الهيموجلوبين المنجلي **(HbS)**، وهو شكل زائغ من HbA تحل فيه ثمالة الثالين غير القطبية مكان ثمالة الهيستيدين القطبية في الموضع السادس من الوحيدة بيتا ($Glu_{6\alpha}$) وتتوضع هذه الثمالة عادة على سطح جزيء HbA، وفي الحالة غير المؤكسجة تشكل ثمالة الثالين غير القطبية روابط كارهة للماء مع جزيئات HbS الأخرى مما يسبب تبلمر الهيموجلوبين وترسبه داخل الكرية الحمراء التي تأخذ في النهاية شكلاً منجليا مميزاً وتفقد مرونتها مما يؤدي إلى انسداد الدوران الشعري بهذه الخلايا.

51 ـ الشابيرونات الجزيئية (Molecular Chaperones):



شكل 51-1

تنظم الشابيرونات (أو المرافقات) الجزيئية تطوي العديد من البروتينات حديثة التخلق؛ حيث ترتبط بها وتمنع تجمعها في الخلية وتتواسط تطويها إلى بنيتها الأصلية. هناك العديد من فصائل الشابيرونات الجزيئية التي لا تربطها صفات بنيويةٌ مشتركة. وأول ما استخدم تعبير «الشابيرون الجزيئي» كان لتسمية البلازمين النووي وكربوكسيلاز ثلاثي فسفات الريبولوز في صانعة الكلوروفيل اللذين يعززان بناء الجسيمات النووية. ويمكن للشابيرونات الجزيئية أن تنظم نفسها على شكل بنى تدعى **الشابيرونينات** التي تحتوي على جوف مركزي يدخل فيه البروتين غير المتطوي.

مبادئ عمل الشابيرون :

ترتبط الشابيرونات الجزيئية بالبروتينات غير المتطوية وتعمل على استقرارها ثم تحررها بطريقة تسهل تطويها، وهي تستطيع التعرف على خصائص بنيوية في هذه البروتينات (متواليات أحماض أمينية نوعية مثلاً) لكنها لا تستطيع الارتباط بالبروتينات المتطوية.

تخرج النهاية الأمينية للبروتينات خلال تصنيعها من عديد الريباسات على شكل سلسلة ببتيدية غير متطوية؛ وهذه السلاسل لا تستطيع التطوي حتى يبلغ طول السلسلة البارزة من الريباسات نحو 100 حمضاً أمينياً تشكل حقلاً بروتينياً وبعدها يسهل تطوي البروتين بكامله بأسلوب التعاونية (Co-operativity). وعند تطويل السلسلة تنفر ثمالاتها الكارهة للماء من قبلَ المحيط المائي في الخلية فتميل للانطمار داخل البروتين. وبما أن هناك العديد من البروتينات التي يتم تصنيعها في الوقت ذاته فإن ثمالاتها الكارهة للماء تميل للتآثر فيما بينها مما يؤدي إلى تشكيل تجمعات منها، وهذا ما نلاحظه في تجارب المختبر بغياب الشابيرونات.

تقوم الشابيرونات الجزيئية بحماية البروتين الوليد من هذه التآثرات بحماية سطحه الكاره للماء خلال تطويل الببتيد، وقد تستمر هذه الحماية أيضاً خلال عملية تطويه وإزفائه عبر الأغشية، كما تحميه أيضاً من خلال الارتباط بالبروتين بعد تصنيعه كاملا وقبل تطوّيه سامحة له بالتطوي بحرية ودونما إعاقة من قبل العمليات الخلوية الأخرى حوله.

بروتينات صدمة الحرارة (HSP) :

HSP60 وHSP70 :

يمكن لمبدأ الشابيرونات الجزيئية أن يعطي شرحاً لطريقة إنتاج HSP خلال الأذية الخلوية أو الأمراض. فمن المعروف أن بروتيات صدمة الحرارة HSP70 يمكنها الارتباط بالبروتينات **بعد** تمسخها الجزئي خلال الضائقة (Distress) الخلوية. وهذا يعني أنها توفر وسيلة لحماية الخلية التي تتجه نحو حدوث تجمعات بروتينية كتليّة ضخمة.

تؤلف البروتينات HSP70 حقلان وظيفيان: (1) حقل رابط لعديد الببتيد عند النهاية الكربوكسيلية؛ (2) موضع ارتباط النوكليوتيدات عند النهاية الأمينية. وهناك دلائل على أن ATP يرتبط إلى النهاية الأمينية لهذه البروتينات وتتم حلمهته إلى ADP مما يوفّرُ طاقةً كافيةً لتحريض تغيرات شكليّة في هذه البروتينات ينجم عنها إطلاق عديد الببتيد المتطوّي.

عمل HSP70:

تم التعرف، ولو جزئياً، على الآلية التي من خلالها تعمل البروتينات HSP70 بهدف تنظيم تطوي البروتين وإطلاقه في العصارة الخلوية للإشريكية القولونية. هناك على الأقل خمسة بروتينات في هذه العصارة تتواسط تطوي البروتينات: **DnaK** و**DnaJ** و**GrpE** و**GroEL** و**GroES**. وهي تنظم تطوي البروتينات المصنعة حديثاً، وقد تحمي أيضاً البروتينات المتطوية خلال الفترات التي تتعرض فيها الخلية للشدة (الكرب). وقد ثبت أيضاً أن هذه البروتينات تثبط التمسخ الحراري لبروتين اللوسيفيراز الذي يُنتجه ذباب النار. وتتضمن مراحل تطوي البروتين:

1 ـ يرتبط DnaJ وDnaK ـ المرتبط به ATP ـ إلى السلسلة الببتيدية خلال تشكلها على الريباسات، ويتحلمه ATP إلى ADP.
2 ـ يرتبط DnaJ مع DnaK بينما تبدأ السلسلة بالتطوي ويستقر المعقد المكون مَنهما والسلسلة الببتيدية.
3 ـ يحرض البروتين GrpE تفارق ADP عن DnaK، ربما من خلال الارتباط إلى الموضع ذاته الذي يرتبط به عادة جزيء ADP. ثم يرتبط ATP إلى موضع ارتباطه على DnaK ويتحرر عديدُ الببتيد المتطوي.
4 ـ في بعض الحالات يرتبط البروتين المتحرر بالبروتين GroEL الذي يسمح بإتمام تطوي البروتين بشكل كامل من خلال التآثر المعتمد على ATP مع البروتين GroES

الشابيرونينات (Chaperonins) :

أطلق هذا التعبير على فصيلة البروتينات HSP60، وهو يصف البنية الرابعية للبروتينات التي تتجمع لتشكل جهازاً يتم فيه تطوي البروتينات المصنعة حدَيثاً مما يحميها من بروتيناَت التطوي ويمنع بالتالي تشكيل التجمعات البروتينية. وقد أوضح تحليلُ بنية الشابيرونين أنها تتكون من 14 وحيدة متراصة في حلقتين (كل منهما سباعي القسيمات) مع جوف مركزي يمكنه أن يمسك البروتينات التي يبلغ قياسها حتى 90 كيلو دالتون. وفي الإشريكية القولونية تتكون الشابيرونينات من اثنين من البروتينات HSP60 هما GroEL وَ GroES. يمسك البروتين المصنع حديثاً ضمن الشابيرونين في حالة تدعى «الكرية المصهورة». ويصف هذا التعبير البروتينات المتطوية جزئياً والتي لم تصبح بعد سطوحها الكارهة للماء مطمورةً ضمن البروتين. يتآثر GroEL مع GroES من خلال تعاقب ارتباط ATP وحلمهته الذي يؤمن الطاقةَ الكافية لارتباط البروتين المتطوّي وتحريره.

الشابيرونات والشابيرونينات في حقيقيات النواة:

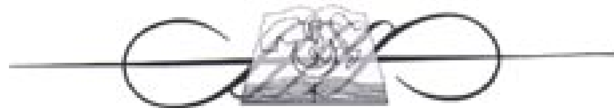
أول ما ذكر وجود الشابيرونات الجزيئية في خلايا الخميرة، وارتبطت وظيفتها بالمساعدة في نقل البروتينات عبر الغشاء المتقدري. فالبروتينات المصنعة في العصارة الخلوية يجب أن يزال تطويها أولاً قبل أن تستطيع عبور هذا الغشاء، ثم يعاد تطويها بمجرد عبورها له. يقوم بهذه الوظيفة الشابيرونات الجزيئية المتقدرية. وهناك دلائل على أنه يتم الحفاظ على البروتينات في العصارة الخلوية بشكل غير متطوٍ بوساطة البروتينات HSP70، ويتم الحصول على الطاقة المطلوبة لذلك من حلمهة ATP. تعبر السلسلة عديدة الببتيد عبر الطبقة الشحمية المضاعفة للغشاء المتقدري، وعلى الوجه الداخلي لهذا الغشاء يتم إعادة تطوي السلسلة بتوجيه من HSP70 الذي يعمل بالمساعدة مع HSP60.

هناك العديد من الشابيرونات الأخرى التي نعرفها الآن بما فيها ذاك الموجود في العصارة الخلوية لحقيقيات النواة والذي يدعى **TCP-1** أو **CCT** (ويدعى أيضاً شابيرون العصارة الخلوية لحقيقيات النواة). نجد هذا الشابيرون بكميات كبيرة في الأجنة خلال تطورها على وجه الخصوص، وكذلك في الخصيتين والنسيج اللمفاني. بقي أن نذكر أخيراً أن اضطراب عمل الشابيرونينات في خلية الخميرة يؤدي إلى موتها.

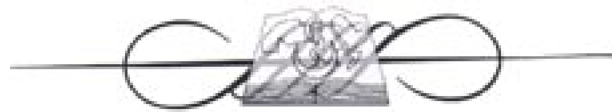
المختصرات	المختصرات باللغة الإنجليزية	المختصرات باللغة العربية
A	Adenine	الأدينين
ACP	Acyl carrier protein	البروتين الحامل للأسيل
ACTH	Adrenocorticotropin	الهرمون الموجه لقشر الكظر (الموجهة القشرية) (موجهة قشر الكظر)
ADP	Adenosine diphosphate	ثنائي فسفات الأدينوزين
AMP	Adenosine monophosphate	أحادي فسفات الأدينوزين
ATP	Adenosine triphosphate	ثلاثي فسفات الأدينوزين
ATPase	Adenosine triphosphatase	فسفاتاز ثلاثي فسفات الأدينوزين (أتباز)
bp	Base pairs	أزواج القواعد (الأسس)
2,3-BPG	2,3-bisphosphoglycerate	2، -3 ثنائي فسفوجليسرات
C	Cytosine	السيتوزين
Ca	Calcium	الكالسيوم
CaCl2	Calcium chloride	كلوريد الكالسيوم
cAMP	Cyclic AMP	أحادي فسفات الأدينوزين الحلقي
CAP	Catabolic activatore protein	البروتين المنشط التقويضي
CCK	cholecystokinin	الكُولِيسيسْتوكِينين
cDNA	Complementary DNA	الحمض الريبي النّووي منقوص الأكسجين (الدنا:DNA) التتميمي
CDP	Cytidine diphosphate	ثنائي فسفات السيتيدين
cGMP	Cyclic GMP	أحادي فسفات الجوانوزين الحلقي
CGRP	Calcitonin gene-related peptide	الببتيد المرتبط بجين الكالسيتونين
CH_3COOH	Acetic acid	حمض الأسيتيك
CH_3COONa	Sodium acetate	أسيتات الصوديوم
Cl_2	Chlorine	الكلور
CO	Carbon monoxide	أول أكسيد الكربون
CO_2	Carbon dioxide	ثاني أكسيد الكربون
CoA	Coenzyme A	التميم الإنزيمي A
-COOH	Carboxyl group	المجموعة (الزمرة) الكربوكسيلية
CRS	Cytokine receptor superfamily	طائفة مستقبلات السيتوكين
CTP	Cytidine triphosphate	ثلاثي فسفات السيتيدين
cyt	Cytochrome	سيتوكرُوم
d	2´-deoxyribo	2 ـ ديوكسي ريبو
Da	Dalton	دالتون
DAG	Diacylglycerol	ثنائي أسيل الجليسرول
dCTP	Deoxycytidine triphosphate	ثلاثي فسفات السيتيدين منقوص الأكسجين (ديوكسي ثلاثي فسفات السيتيدين)
dd	Dideoxynucleotide	2، -3ديوكسي نوكليوتيد (نوكليوتيد منقوص الأكسجين في 2و 3)
DFP	di-isopropylphosphofluoridate	ثنائي أيزوبروبيل فسفوفلوريدات
DHT	5α-dihydrotestosterone	5 ـ ألفا ثنائي هيدروتستوستيرون
DNA	Deoxyribonucleic acid	الدنا: حمض الديوكسي ريبونيوكليك (الحمض الريبي النووي منقوص الأكسجين)
DNAase	Deoxyribonuclease	ديوكسي ريبونوكلياز
dTTP	Deoxythymidine triphosphate	ثلاثي فسفات الثيميدين منقوص الأكسجين (ديوكسي ثلاثي فسفات الثيميدين)
dUDP	Deoxyuridine diphosphate	ثنائي فسفات اليوريدين منقوص الأكسجين (ديوكسي ثنائي فسفات اليوريدين)
dUTPase	Deoxyuridine triphosphatase	فسفاتاز ثلاثي فسفات اليوريدين منقوص الأكسجين(فسفاتاز ديوكسي ثلاثي فسفات اليوريدين)
ECF	Extracellular fluid	السائل خارج الخلوي (السائل البرّاني)
EF	Elongation factor	عامل التطويل
EGF	Epidermal growth factor	عامل نمو البشرة (عامل النمو البشروي)
emf	Electromotive force	قوة محركة كهربية
ER	Endoplasmic reticulum	الشبكة الهيولية الباطنة
FAD	Flavine adinine dinucleotide	ثنائي نوكليوتيد الفلاڤين والأدينين
Fe	iron	الحديد
FGF	Fibroblast growth factor	عامل نمو الأرومة الليفية
fMET	Formyl methionine	فورميل مثيونين

GDP	Guanosine diphosphate	ثنائي فسفات الجوانوزين
GH	Growth hormone	هرمون النمو
GMP	Guanosine monophosphate	أحادي فسفات الجوانوزين
GTP	Guanosine triphosphate	ثلاثي فسفات الجوانوزين
GTPase	Guanosine triphosphatase	فسفاتاز ثلاثي فسفات الجوانوزين
H2	Hydrogen	هيدروجين
H2CO3	Hydrogen carbonate	كربونات الهيدروجين (حمض الكربونيك)
H2O	Water	ماء
H2O2	Hydrogen peroxide	بَيروكسيد الهيدروجين (الماء الأكسجيني)
H3PO4	Phosphoric acid	حمض الفُسفوريك
Hb	Hemoglobin	هيموجلوبين
HbA	Adult Hb	هيموجلوبين البالغين
HbF	Fetal Hb	الهيموجلوبين الجنيني
HDL	High density lipoprotein	البروتين الشحمي رفيع الكثافة
hfr	High frequency of recombination	التواتر العالي للتأشيب
Hg	mercury	زئبق
HGPRTase	Hipoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase	ناقلة الفسفوريبوزيل للهيبوزانثين والجوانين
HIV	Human immunodeficiency virus	ڤيروس العوز المناعي البشري (ڤيروس الإيدز)
hnRNA	Heterogeneous nuclear RNA	الرنا (حمض الريبونوكليك) النووي المتغاير
HRE	Hormone response element	عنصر الاستجابة الهرمونية
HSP	Heat shock protein	بروتين الصدمة الحرارية
Hyp	Hydroxyproline	هيدروكسي برولين
I	Inosinic acid	حمض الإينوزينيك
ICF	Intracellular fluid	السائل داخل الخلوي (السائل الجواني)
IDL	Intermediate density lipoprotein	البروتين الشحمي متوسط الكثافة
IF	Initiation factor	عامل الابتداء
IgA	Immunoglobulin A	الجلوبولين المناعي A
IGF	Insulin-like growth factor	عامل النمو الشبيه بالإنسولين
Il-1	Interleukin 1	الإنترلوكين 1
IMP	Inosine monophosphate	أحادي فسفات الإينوزين
IP3	Inositol triphosphate	ثلاثي فسفات الإينوزيتول
IRS-1	Insulin receptor substrate 1	الركيزة 1 لمستقبلة الإنسولين
JAK	Janus kinase	كيناز يانوس
K	Potassium	بوتاسيوم
Km	Michaelis constant	ثابتة ميخائيليس
LDL	Low density lipoprotein	البروتين الشحمي الخفيض الكثافة
LTR	Long terminal repeats	مُكرّرات المطراف الطويل
MAPK	Mitogen-activated protein kinase	كيناز البروتين المفعَّلة بمُحْدِثات التفتّل
MCH	Mean cell Hb content	هيموجلوبين الكرية الوسطي
MCV	Mean cell volume	حجم الخلية (الكرية) الوسطي
Mg	Magnesium	المغنيزيوم
MGE	Mobile genetic element	عنصر جيني متحرك
MCHC	Mean corpuscular Hb concentration	التركيز الوسطي لهيموجلوبين الكرية
MMTV	Mouse mammary tumor virus	ڤيروس الورم الثديي الفأري
Mn	Manganese	منجنيز
mRNA	Messenger RNA	الرنا (الحمض الريبي النووي) المِرسال
Na	Sodium	صوديوم
NADH	Nicotinamide adenine dinucleotide	ثنائي نوكليوتيد النيكوتيناميد والأدينين
NADP+	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate	فسفات ثنائي نوكليوتيد النيكوتيناميد والأدينين
–NH2	Amino group	مجموعة أمينية
O2	Oxygen	أكسجين
–OH	hydroxyl	هيدروكسيل

32P	Phosphorus-32	الفسفور 32
Pa	Pascal	باسكال
PCR	Polymerase chain reaction	تفاعل البوليميراز السَّلسِلِيّ
PDGF	Platelet-derived growth factor	عامل النمو المشتق من الصفيحات
PFK	Phosphofructokinase	فسفوفروكتو كيناز
Pi	Inorganic phosphate	الفسفات اللاعضوية
PIP2	Phosphatidylinositol-4,5-biphosphate	4، -5ثنائي فسفو فسفاتيديل الإينوزيتول
PKC	Protein kinase C	كيناز البروتين C
PLA2	Phospholipase A2	الفسفوليباز A2
PLC	Phospholipase C	الفسفوليباز C
PLP	Pyridoxal phosphate	بَيريدوكسال فسفات
PRPP	5-phosphoribosyl-1-pyrophosphate	5 ـ فسفوريبوزيل ـ 1 ـ بيروفسفات
R	Gas constant	ثابتة الغاز
RBC	Red blood cell	كرية الدم الحمراء
RF	Release factor	عامل الإطلاق
RNA	Ribonucleic acid	الرنا: الحمض الريبي النووي (حمض الريبونوكليك)
RNAase	Ribonuclease	ريبونوكلياز
rRNA	Ribosomal RNA	(الحمض الريبي النووي) الريباسي
RTF	Resistance transfer factor	عامل نقل المقاومة (عامل ناقل للمقاومة)
S	Svedberg unit	وحدة سفِيدبرج
scRNA	Small cytoplasmic RNA	جزيئات الرنا RNA الهيولية الصغيرة
snRNA	Small nuclear RNA	جزيئات الرنا RNA النووية الصغيرة
SRP	Signal recognition particle	جسيّم التعرف على الإشارة
STATS	Signal transducers and transcription activators	تراجيم الإشارة ومنشطات الانتساخ
T	Thymine	ثيمين
TGF	Transforming growth factor	عامل النموّ المُحوِّل
THF	tetrahydrofolate	رباعي هيدرو الفولات
TMP	Thymidine monophosphate	أحادي فسفات الثيميدين
tRNA	Transfer RNA	الرنا RNA النقّال
TPP	Thiamin pyrophosphate	بيروفسفات الثيامين
U	Uracil	يوراسيل
UDP	Uridine diphosphate	ثنائي فسفات اليوريدين
UMP	Uridine monophosphate	أحادي فسفات اليوريدين
UTP	Uridine triphosphate	ثلاثي فسفات اليوريدين
UV	Ultraviolet	فوق البنفسجيّ
VLDL	Very low- density lipoprotein	البروتين الشحمي الوضيع الكثافة
Zn	Zinc	زنك



المختصرات	الأحماض الأمينية باللغة الإنجليزية	الأحماض الأمينية باللغة العربية
Ala	Alanine	الألانين
Arg	Arginine	الأرجينين
Asn	Asparagine	الأسباراجين
Asp	Aspartic acid	حمض الأسبارتيك
Cys	Cysteine	السيستيين
Gln	Glutamine	الجلوتامين
Glu	Glutamic acid	حمض الجلوتاميك
Gly	Glycine	الجليسين
His	Histidine	الهيستيدين
Ile	Isoleucine	الإيزولوسين
Leu	Leucine	اللوسين
Lys	Lysine	الليزين
Met	Methionine	الميثيونين
Phe	Phenylalanine	الفينيل ألانين
Pro	Proline	البرولين
Ser	Serine	السيرين
Thr	Threonine	الثريونين
Trp	Tryptophan	التريبتوفان
Tyr	Tyrosine	التّيروزين
val	Valine	الفالين



مسرد المصطلحات

الموضع A **Site A**

موضع تعرف على الريباسات تنكشف عنده الرامزة التالية من mRNA على tRNA القادم

طاقة التنشيط **Activation energy**

مستوى الطاقة الحدي المطلوب لحدوث التفاعل الكيميائي

النقل الفاعل **Active transport**

حركة المواد عبر الأغشية البيولوجية والتي تتطلب صرف الطاقة

الألفة **Affinity**

قوة التجاذب بين موضعي ارتباط

ناهضة **Agonist**

لجين يثير الاستجابة. راجع مادة لجين (Ligand)

أليل **Allele**

شكل بديل للجين يمكنه أن يشغل موضعاً جينياً كروموسومياً

بروتينات تفارغية **Allosteric proteins**

يمكن أن تغيِّر خصائص مواضع الارتباط استجابة لارتباط لجين مع موضع آخر عليها

متقابلة الزمر **Amphipathic**

جزيء يملك خصائص محبة للماء وكارهة له في الوقت ذاته

صفة لفقر الدم **Anaemic**

ناقص الهيموجلوبين

أنيون **Anion**

أيون شحنته سالبة

تطويع «التحام» **Annealing**

ارتباط طاقَين متتامين من الدنا DNA

الضد **Antibody**

جلَوبولين مناعي يصنع استجابة لمستضد ويرتبط به

مقابلة الرامزة **Anticodon**

رتل من ثلاثة أسس متتابعة من جزيء tRNA متتامة مع رامزة من mRNA

المستضد **Antigen**

مادة ـ غريبة عن الجسم عادة ـ تثير تشكيل الضد

مضاد المستقلب **Antimetabolite**

مادة تحصر تفاعلاً استقلابياً (عادة إنزيم)

منادل تعاكسي **Antiporter**

بروتين غشائي ينقل مادة عبر الغشاء، وفي الوقت ذاته ينقل مادة أخرى في الاتجاه المعاكس

صماوي ذاتي **Autocrine**

فعل هرموني على خلية تقوم به مادة أنتجتها الخلية ذاتها

جسدية متنحية **Autosomal recessive**

وراثة جينية مندلية متنحية يحملها أحد الكروموسومات الجسدية

كروموسوم جسدي **Autosome**

أي من الكروموسومات غير الجنسية

طَيري **Avian**

صفة عائدة على الطيور

العاثية الجرثومية **Bacteriophage**

ڤيروس يعدي الجراثيم

أساس أو قاعدة **Base**

متقبل للبروتونات (H^+) في المحلول. أمثلة: البورينات والبيريميدينات

حميد **Benign**

طبياً، أي ورم غير سرطاني لا يغزو الأنسجة الأخرى ولا يخرب أي نسيج سليم

النهاية الكربوكسيلية **C terminal**

مجموعة كربوكسيلية حرة في نهاية سلسلة عديدة الببتيد

البروتين الرابط للقلنسوة **Cap-binding protein**

بروتين يرتبط بمنطقة القلنسوة من mRNA؛ وهو ضروري لابتداء الترجمة في حقيقيات النواة

مسرطن **Carcinogen**

العامل الذي قد يسبب سرطاناً

مقو للقلب **Cardiotonic**

منشط قلبي

هابطة (كاتيون) **Cation**

أيون بشحنة موجبة

مكتبة الدنا (DNA) المتمم **cDNA library**

مجموعة من طيقان الدنا (DNA) المتممة لجزيئات mRNA في نسيجٍ معين

متوالية خي **chi sequence**

متوالية تكرارية قصيرة من الدنا DNA على الكروموسوم الجرثومي ينشط عندها التأشب الذي يتواسطه بروتين التأشب A (RecA)

أرومة غضروفية **Chondroblast**

خلية غضروفية تنتج المِطرس الغضروفي

تنسيل؛ استنساخ **Cloning**

إنتاج خلايا أو جزيئات متماثلة تماماً بدءاً من خلية واحدة أو جزيء واحد

ارتباط تعاوني **Co-operative binding**

ارتباط لجين إلى بروتين ما وتغيير ألفة مواضع ارتباط أخرى للجين ذاته على هذا البروتين

رامزة **Codon**

رتل من ثلاثة أسس متتابعة على الدنا (DNA) أو الرنا (RNA) تحدد حمضاً أمينياً أو إشعاراً لإنهاء الترجمة

تميم الإنزيم (تميم العامل) **Coenzyme (cofactor)**

مادة غير بروتينية يتطلبها البروتين من أجل قيامه بفعاليته البيولوجية

تميم العامل **Cofactor**

راجع مادة: تميم الإنزيم

هيـئـة **Conformation**
ترتيب ثلاثي الأبعاد

جين بنيوي **Constitutive gene**
جين يتم التعبير عنه باستمرار دون الحاجة لعامل ابتداء الانتساخ

عنصر تحكم **Control element**
متوالية من الدنا (DNA) تؤثر في التعبير عن الجينات المجاورة

كوسميدة **Cosmid**
أحد نواقل التنسيل: بلازميدة تحتوي على متوالية الجين *cos* من العاثية لمدا

نقل مشترك **Cotransport**
ارتباط نقل المواد عبر غشاء حيوي

عرف **Crista**
إطواء الغشاء الداخلي للمتقدرة نحو مِطرسها

تعابر **Crossover**
تبادل الجينات بين الكروموسومات المتماثلة خلال الانتصاف

هيكل الخلية **Cytoskeleton**
هيكل بروتيني داخلي في خلايا حقيقيات النواة

عصارة خلوية **Cytosol**
حيز هيولي ذواب

متنكس **Degenerate**
ترميز حمض أميني واحد بعدة روامز مختلفة

مثنوي **Dimer**
بروتين يتكون من وحيدتين

ضعفاني **Diploid**
كائن حي تحتوي خلاياه على مجموعتين من الكروموسومات

بروتين الإرساء **Docking protein**
البروتين الذي «يوجه» بروتيناً آخر «ويضعه» في موضع ارتباطه

حقل (ميدان) **Domain**
منطقة غشائية أو كروماتينية واضحة الحدود بنيوياً، أو منطقة كروية من البروتين

مدروج كهربي كيميائي **Electrochemical gradient**
المدروج عبر الغشاء والذي يتحدد بالمدروجات الأيونية والكهربية

صماوي **Endocrine**
وظيفة غدة صماء (لا قناة لها)

معزاز (مسرِع) **Enhancer**
موضع تحكم على الدنا (DNA) في جينات حقيقيات النواة يقود تنشيطه ببروتينات نوعية إلى زيادة انتساخ الجين

حقيقي النواة **Eukaryote**
كائن حي تحوي خلاياه نواة (أو أكثر) محددة ومحاطة بغلاف تضم بداخلها كروماتين متعض وهياكل خلوية

إيماس **Exocytos**
إفراز المواد الكيميائية من خلايا حقيقيات النواة

إكسـون **Exon**
وحدة متوالية من الدنا (DNA) ترمز لجزء من عديد الببتيد أو الرنا (RNA) الريباسي أو النقّال

انتشار ميسر **Facilitated diffusion**
نقل عبر الغشاء باتجاه المدروج التركيزي يستخدم جملة ناقلة بدون طاقة

عـائليـة **Familial**
خلات أو صفات توجد في بعض العائلات لكنها لا تورث بالضرورة

لييف **Fibril**
مكون شبيه بالخيط يوجد في الليف

أرومة ليفية **Fibroblast**
خلية النسيج الضام

رجرجة (انتقال مستعرض) **Flip-flop**
انتقال بروتينات أو شحميات الغشاء من أحد سطوحه إلى الآخر

البـروتين G **G protein**
بروتين رابط لنوكليوتيدات الجوانين على السطح الهيولي للغشاء الخلوي مشكلا جزءا من الإشعار الهرموني إلى الخلية الهدف

التأشب الجيني (الوراثي) **Genetic recombination**
تبادل الدنا (DNA) بين الكروموسومات المتماثلة في مرحلة الانتصاف خلال تشكيل الأعراس في الكائنات الحية المتكاثرة بالجنس

المجين **Genome**
المعلومات الوراثية في كائن أو خلية واحدة

المكتبة المجينية **Genomic library**
مجموعة شدف الدنا (DNA) الكروموسومية المأخوذة من مجين واحد

الجلوبين **Globin**
المكون البروتيني للهيموجلوبين

القشرانيات السكرية **Glucocorticoids**
ستيرويدات كظرية تؤثر في استقلاب السكريات، ويملك بعضها خواص مضادة للالتهاب

جليكوزيدات **Glycosides**
المركبات التي تعطي بالحلمهة سكراً وجزءاً غير سكري (مثل الديجوكسين)

ربط الجليكوزيل **Glycosylation**
تشكيل البروتينات السكرية في حقيقيات النوى من خلال إضافة قليل سكاريد إلى البروتين

الشعاب النامية **Growing fork**
موضع في تنسخ الدنا (DNA)

فرداني **Haploid**
خلية أو كائن حي يحمل مجموعة واحدة من الكروموسومات

حلزوني (حلزي) **Helical**
ترتيب حلزوني لسلسلة من جزيئات البروتين أو الحمض النووي بحيث تشكل حلزاً شبيهاً بالعيدان أو النبابيت

خلية كبديَة **Hepatocyte**
إحدى خلايا الكبد

متغاير **Heterogeneous**
يملك عناصر غير متماثلة

تأثيرات غيرية التغذية **Heterotrophic effects**
تأثيرات تفارغية ناجمة عن التآثرات بين اللجائن المختلفة

مثنوي متجانس **Homodimer**

مثنوي يحتوي على وحيدتين متماثلتين

مـثلي (مطابق) **Homologous**

مماثل في المنشأ والبنية

تأثيرات ذاتية التغذية **Homotrophic effects**

تأثيرات تفارغية ناجمة عن التآثرات بين اللجائن المتماثلة

عنصر الاستجابة الهرمونية **Homotrophic response element (HRE)**

منطقة من الدنا (DNA) ترتبط مع معقد الهرمون ـ المستقبلة

حلمهة **Hydrolysis**

شطر مركب إلى مركبات أبسط بوساطة إضافة أيونات الماء (OH^- وH^+)

محب للماء **Hydrophilic**

جاذب للماء

كاره للماء **Hydrophobic**

منفر للماء

في المختبر ***In vitro***

في أنابيب الاختبار «في الزجاج»

محرض أو محدث **Inducer**

عامل كيميائي أو فيزيائي منشط للتعبير الوراثي أو لعمل الإنزيم

يقحم **Intercalate**

ينزلق بين الأسس المتجاورة في الدنا (DNA)

إنترون **Intron**

منطقة غير مرمزة من الدنا DNA يمكن أن تنسخ لكن يتم تضفيرها لاحقاً

باهاء تساوي الكهربية **Isoelectric pH**

درجة الحموضة (الباهاء "pH") التي يكون عندها البروتين غير مشحون

مصاوغ **Isomer**

مركب متماثل كيميائياً مع مركبات أخرى مع اختلاف في الترتيب الفضائي

شُدفة لينو **Klenow fragment**

جزء من إنزيم بوليميراز الدنا DNA رقم I يحتوي على كل فعالية البوليميراز والنوكلياز الخارجية ´3 ← ´5

مفصل متراكب **Lap-joint**

هجين متوسّطٌ خلال التأشب الوراثي

لجين **Ligand**

جزئ يرتبط بآخر لأهداف وظيفية

شحميات **Lipids**

صنف من المركبات الكارهة للماء تتضمن الدهون والشحميات الفسفورية والستيرويدات

بروتين شحمي **Lipoprotein**

مركب يتكون من البروتين والشحم

تجويف **Lumen**

حيز داخلي في العضيات داخل الخلوية أو في عضو كيسي أو أنبوبي

خبيث **Malignant**

ورم يخرب النسيج الذي نشأ منه أو يغزو أنسجةً أخرى ويخربها

مطرس **Matrix**

وسط الأنسجة أو مادتها الأساسية (القاعدية)

الانتصاف **Meiosis**

انقسام نووي ينتج خلايا فردانية بنات من خلايا ضعفانية أبوية

نقيلة **Metastasis**

انتشار الخلايا السرطانية للأنسجة الأخرى

مذيلة **Micelle**

ترتيب كروي منظم للجزيئات كما هو حال الشحميات الفسفورية في الوسط المائي

التفتل **Mitosis**

(الانقسام الفتيلي) الانقسام النووي الذي يكون فيه للخلايا البنات متممة كروموسومية مماثلة تماماً للآباء

عنصر جيني متحرك **Mobile genetic element**

متوالية من الدنا (DNA) يمكن غرزها على الكروموسوم ذاته أو كروموسوم آخر وتغير في التعبير الوراثي

موحود **Monomer**

جزيء مكون من وحدة واحدة

مطفر **Mutagenic**

قادر على إحداث طفرة

طفرة **Mutation**

تغير في طبيعة الدنا (DNA) أو تركيبه يقود إلى تغيير في خصائص التعبير الوراثي في الخلية

المطراف الأميني **N terminal**

النهاية الأمينية للسلسلة عديدة الببتيد

وليد **Nascent**

مخلق حديثاً وليس فاعلاً بعد

رامزة هرائية **Nonsense codon**

رامزة إنهائية

شدف أوكازاكي **Okazaki fragments**

متوالية قصيرة من الدنا (DNA) تتشكل على الطاق المتلكئ (´5 ← ´3) خلال التنسخ المتقطع

قليل المواحيد **Oligomer**

مركب مكون من عدد قليل من الموحودات

جين ورمي **Oncogene**

جين تحمله خلية سرطانية أو يحمله فيروس ويكون مسؤولاً جزئياً أو كلياً عن تشكيل السرطان

مشغل **Operon**

وحدة جينية في طليعيات النواة تتجمع فيها عدة جينات يتم انتساخها معاً على شكل mRNA عديد المقارين (عديد السيسترونات)

عضية **Organelle**

بنية وظيفية ضمن خلية حقيقية النواة

بانية العظم **Osteoblast**

خلية مشكلة للعظم

الموضع P **P site**

موضع على الريباسة تقرأ عنده آخر رامزة (راجع أيضاً الموضع A)

سياق متناظر **Palindrome**
متوالية لها القراءة ذاتها في الاتجاهين: مثال AACAA
نظير صماوي **Paracrine**
هرمون موضعي يعمل على الخلايا المجاورة
نقل منفعل **Passive transport**
انتشار بسيط باتجاه مدروج التركيز؛ ويتضمن الانتشار الميسر
بنتوز **Pentose**
أحادي سكاريد صيغته العامة $(CH_2O)_5$ مثل الريبوز
عاثية **Phage**
راجع العاثية الجرثومية (Bacteriophage)
فصمية **Phasmid**
ناقل تنسيل يتألف من اتحاد البلازميدة مع العاثية لمدا
النمط الظاهري **Phenotype**
الخصائص الكيميائية الحيوية والفيزيائية المميزة لكائن حي
احتساء **Pinocytosis**
قَبطُ السائل إلى داخل الخلية
البلازميدة **Plasmid**
جزيء دنا (DNA) حلقي من الجرثومة أو الخميرة يتنسخ بشكل مستقل عن الكروموسوم
رنا (RNA) مرسال عديد المقارين **Polycistronic mRNA**
يرمز لأكثر من عديد ببتيد
مكثور **Polymer**
جزيء كبروي مكون من العديد من الوحيدات المتشابهة أو المتطابقة
عديد السكاريد **Polysaccharide**
مكثور سكريات كبروي مثل الجليكوجين
عديد الريباسات **Polysome**
(عديد الريبوسومات) تجمع من الريباسات على mRNA خلال الترجمة
مشرع **Primer**
شدفة صغيرة من الرنا (RNA) ضرورية لابتداء عمل بوليميراز الدنا (DNA)
جسيم الابتداء **Primosome**
بنية بروتينية تتشكل قبل الابتداء، وهي ضرورية لتخليق المشرع
طليعة الهرمون **Prohormone**
مركب يشكل طليعة يأتي منها الهرمون
طليعي النواة **Prokaryote**
كائنات حية وحيدة الخلية كالجراثيم تغيب فيها النواة المحاطة بغشاء وكذلك عضيات أخرى كالمتقدرات
معزاز **Promoter**
متوالية على الدنا (DNA) ضرورية لابتداء الانتساخ
تصليح أخطاء النسخ **Proofreading**
خاصية يتمتع بها بوليميراز الدنا (DNA) وتخوله اكتشاف خلل ازدواج الأسس
مجموعة ضميمة **Prosthetic group**
جزء غير بروتيني كالهيم يشارك في تشكيل الموضع الفعال للبروتين
بروتومر **Protomer**
شكل إنزيمي غير فعال
البروتون **Proton**
هو الأيون الموجب للهيدروجين (H^+) (H_3O^+ في بعض الكتب)
بورين **Purine**
عموماً: أساس (قاعدة) الأدينين والجوانين في الأحماض النووية
بيريميدين **Pyrimidine base**
عموماً: أساس (قاعدة) السيتوزين أوالثيمين أو اليوراسيل في الأحماض النووية
مستقبلة **Receptor**
بروتين يتعرف إلى لجين ويشكل العنصر الأول في سلسلة الاتصال بين اللجين والخلية
مناهضة المستقبلة **Receptor antagonist**
لجِين يرتبط بالمستقبلة ويحصر ارتباط نواهضها مانعاً حدوث الاستجابة
طائفة المستقبلات **Receptor superfamily**
مجموعة من المستقبلات داخل الخلوية متشابهة في البنية وتعمل كمنشطات للانتساخ؛ ومنها مستقبلات القشرانيات السكريّة وحمض الريتينويك
التأشب **Recombination**
تبادل الدنا (DNA) بين الكروموسومات المتشابهة خلال الانتصاف
شوكة التنسخ **Replication fork**
الموقع الشبيه بالحرف اللاتيني "Y" ينفك عنده الدنا (DNA) ويتنسخ في الوقت ذاته
ريبليكون **Replicon**
وحدة من الدنا (DNA) تتنسخ بالتعاقب وتحتوي على منشأ للتنسخ
جسيم التنسج **Replisome**
بناء بروتيني على الدنا (DNA) وجوده ضروري لحدوث التنسخ
كاظمة **Repressor**
بروتين جرثومي يرتبط بالمشغل لكبح الانتساخ
عامل نقل المقاومة **Resistance transfer factor (RTF)**
عامل موجود على البلازميدة يسمح بنقل مقاومة الجرثومة للمضاد الحيوي إلى خلية جرثومية أخرى
المرسال الثاني **Second messenger**
إشعار كيميائي داخل خلوي يتم تخليقه استجابة لتنشيط مستقبلات الغشاء الخلوي
معامل التثفل **Sedimentation coefficient**
قياس حجمِ الجزيء الكبروي من معدل تثفله في مدروج السكروز
التنسخ نصف المحافظ **Semi-conservative replication**
طريقة لتنسخ الدنا (DNA)
شعرة جنسية (إخصابية) **Sex pilus**
وسيلة لنقل العوامل F من جرثومة إلى أخرى
متوالية شاين ـ دالجارنو **Shine-Dalgarno sequence**
متوالية على mRNA الجرثومي تقع قبل رامزة الابتداء وقوامها هو التالي: AGGAGG - 5´ - 3´
المتوالية الإشعارية **Signal sequence**
متوالية مؤقتة من الأحماض الأمينية الكارهة للماء تقع عند النهاية

المطرافية الأمينية، وتلعب دوراً هاماً في نقل المنتجات الإفرازية عبر الغشاء

استجابة النجدة **SOS response**

سلسلة متعاقبة من الاستجابات التصليحية في الإشريكية القولونية تحدث استجابة للمنشطات المؤذية

تضفير **Splicing**

قطع الحمض النووي بهدف غرز متواليات محدثة حمضاً نووياً مأشوباً

جسيم التضفير **Splicosome**

البناء البروتيني النووي الذي يقوم بعملية تضفير الرنا (RNA)

إشعار الإنهاء (التوقف) **Stop signal**

الإشعار (الإشارة) التي تنهي عملية تطويل الجزيئات الكبروية

الالتفاف المفرط **Supercoiling**

التفاف الحلزون المزدوج حول ذاته

المراحلة **Symport**

النقل المرتبط والمتواقت لجزيئين عبر الغشاء الحيوي وفي الاتجاه ذاته

مرصاف **Template**

طراز ما يخلق منه الجزيء. مثال: طاق الدنا (DNA) هو مرصاف لتنسخه

الانتساخ **Transcription**

تخليق الرنا (RNA) المتمم من الدنا (DNA)

انتقال **Transition**

استبدال أساس في الدنا (DNA) يقود إلى طفرة

الترجمة **Translation**

تخليق الريباسات للبروتينات المرمزة على mRNA

الإزفاء **Translocation**

نزع جزء من الكروموسوم ونقله إلى كروموسوم آخر غير مماثل له

عنصر قابل للمناقلة **Transposable element**

راجع «عنصر جيني متحرك» (Mobile genetic element)

مناقلة **Transposition**

تنسخ متوالية الدنا (DNA) على أحد الكروموسومات في كروموسوم آخر

ينقول **Transposon**

متوالية منتسخة منقولة

تبدال **Transversion**

استبدال بيريميدين ببورين والعكس بالعكس

النقل أحادي الاتجاه **Uniport**

نقل جزيء عبر الغشاء بوساطة بروتين غشائي

قوى فان در فالس **Van der Waals forces**

شكل ضعيف من الروابط غير التساهمية بين الجزيئات المعتدلة

الناقل **Vector**

العامل الذي يحمل رسالة مثل البلازميدة والعاثية الجرثومية

كهرل مذبذب **Zwitterion**

أيون يحمل شحنة سالبة وأخرى موجبة مثل الأحماض الأمينية



المحتـــويـــات